

**META ANALISIS DENGAN *EFFECT SIZE ODDS RATIO*
PADA KASUS PENGARUH TERAPI β -BLOCKER
UNTUK PASIEN GAGAL JANTUNG**

SKRIPSI

Diajukan kepada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Universitas Negeri Yogyakarta

Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan

Guna Memperoleh Gelar Sarjana Sains



Oleh:

Nur Aslikhah

NIM. 10305141033

**PROGRAM STUDI MATEMATIKA
JURUSAN PENDIDIKAN MATEMATIKA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS NEGERI YOGYAKARTA**

2015

PERSETUJUAN

Skripsi yang berjudul:

**META ANALISIS DENGAN *EFFECT SIZE ODDS RATIO*
PADA KASUS PENGARUH TERAPI β -BLOCKERS
UNTUK PASIEN GAGAL JANTUNG**

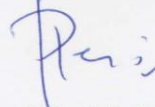
Oleh:

Nur Aslikhah

NIM. 10305141033

Telah disetujui pada tanggal 25 November 2014
Untuk diujikan di hadapan dewan penguji Skripsi
Program Studi Matematika
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Negeri Yogyakarta

Yogyakarta, 25 November 2014
Dosen Pembimbing



Retno Subekti, M.Sc
NIP. 19811116 200501 2 002

HALAMAN PENGESAHAN

SKRIPSI DENGAN JUDUL:

“META ANALISIS DENGAN *EFFECT SIZE ODDS RATIO* PADA KASUS PENGARUH TERAPI β -BLOCKERS UNTUK PASIEN GAGAL JANTUNG”

Yang disusun oleh :

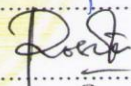
Nama : Nur Aslikhah

NIM : 10305141033

Prodi : Matematika

Skripsi ini telah diuji di depan Dewan Penguji Skripsi pada tanggal 19 Desember 2014 dan dinyatakan **LULUS**.

Dewan Penguji

Nama	Jabatan	Tanda Tangan	Tanggal
<u>Retno Subekti, M.sc.</u> 198111162005012002	Ketua Penguji		8-01-2015
<u>Rosita Kusumawati, M.Sc.</u> 198007072005012001	Sekretaris Penguji		8-01-2015
<u>Endang Listyani, M.S.</u> 195911151986012001	Penguji Utama		2-01-2015
<u>Mathilda Susanti, M.Si.</u> 196403141989012001	Penguji Pendamping		6-01-2015

Yogyakarta, 15 Januari 2015
Fakultas Matematika dan Ilmu
Pengetahuan Alam
Dekan



Dr. Hartono
NIP. 196203291987021002

HALAMAN PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya:

Nama : Nur Aslikhah

NIM : 10305141033

Program Studi : Matematika

Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

JudulSkripsi : Meta Analisis dengan *Effect Size Odds Ratio* Pada Kasus Pengaruh Terapi β -Blockers untuk Pasien Gagal Jantung

Menyatakan bahwa skripsi ini benar-benar karya saya sendiri dan sepanjang pengetahuan saya, tidak terdapat karya atau pendapat yang ditulis atau diterbitkan orang lain, kecuali pada bagian-bagian tertentu yang diambil sebagai acuan atau kutipan dengan mengikuti tata penulisan karya ilmiah yang telah lazim.

Apabila ternyata terbukti pernyataan saya ini tidak benar, maka sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya, dan saya bersedia menerima sanksi sesuai ketentuan yang berlaku.

Yogyakarta, 25 November 2014

Yang Menyatakan,

Nur Aslikhah
NIM 10305141033

MOTTO

“Allah tidak akan membebani seseorang melainkan sesuai dengan kemampuan orang itu.”

(Al-Baqarah: 286)

“sesungguhnya bersama kesulitan itu ada kemudahan. Maka apabila kamu telah selesai (dari suatu urusan) tetaplah bekerja keras (untuk urusan yang lain) dan hanya kepada Tuhanmu lah hendaknya

kamu berharap.”

(Al-Baqarah: 5-8)

“Keberhasilan adalah kemampuan untuk melewati dan mengatasi dari satu kegagalan ke kegagalan berikutnya tanpa kehilangan semangat.”

(Winstocurchill)

“If you want a light in this life, you must remain to stand, because the light will be hard to find people who are always hiding among the bushes. Always do the best for your life”

HALAMAN PERSEMBAHAN

Dengan berucap syukur Alhamdulillah kepada Allah SWT yang telah memberikan ridhoNya sehingga skripsi ini dapat terselesaikan. Kupersembahkan karya ini untuk orang-orang yang sangat berarti dalam hidupku, yang selalu membimbing dan mensupport aku:

Teruntuk **Bapak dan Ibu** tercinta yang telah meneteskan keringat dan air mata.
Yang telah sabar, rela dan ikhlas berdoa untukku.

Bu Retno terima kasih atas bimbingannya, maaf jika selama ini ada yang kurang berkenan.

Kakak-kakakku mbak Zimah & mbak Atul, adikku Rajiv, serta Saudara-saudara tersayang....

Tanpa **Dukungan** dan Doa kalian, aku tidak bisa.....

Ratna, Chandra, Meita, Rumi, Nazil, Lina, & Devi, terima kasih atas semangat dan supportnya.....

Makasih kalian dah mau berbagi pengalaman denganku..

Teman-teman **MatSub'10.**, dan teman-teman **KKN 2013-Kelompok 8...**

Teman-teman **ex-kost dan kost Karang Malang E-18 Yk.**

Semua guru dan dosen yang telah berbagi ilmu dengan sabar sehingga saya menjadi pribadi yang lebih baik.

Dan yang terakhir, untuk almamaterku "**Universitas Negeri Yogyakarta**"

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya, sehingga skripsi yang berjudul “Meta Analisis dengan *effect Size Odds Ratio* pada Kasus Pengaruh Terapi β -Blocker untuk Pasien Gagal Jantung” dapat terselesaikan dengan baik.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini tidak akan terwujud tanpa ridho Allah SWT dan bantuan dari berbagai pihak. Dengan segala kerendahan hati penulis mengucapkan banyak terimakasih kepada:

1. Bapak Dr. Hartono, selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam yang telah memberikan izin dan kesempatan kepada penulis untuk menyelesaikan studi ini.
2. Bapak Dr. Sugiman, selaku Ketua Jurusan Pendidikan Matematika FMIPA UNY yang telah memberikan izin dalam menulis skripsi ini.
3. Bapak Dr. Agus Maman Abadi, selaku Ketua Program Studi Matematika FMIPA UNY yang telah memberikan kelancaran dalam urusan akademik dan selaku Penasehat Akademik yang telah memberikan arahan dan saran selama menjalani studi dari awal sampai akhir penulisan skripsi ini.
4. Ibu Retno Subeksti, M.Sc, selaku Pembimbing Utama yang telah memberikan bimbingan, arahan, dan nasehat dalam penulisan skripsi ini.
5. Tim Penguji yang telah memberikan bantuan dan saran kepada penulis.
6. Bapak dan Ibu dosen Jurusan Pendidikan Matematika FMIPA UNY yang telah berkenan mentransfer ilmunya.

7. Orang tua dan seluruh keluarga, terima kasih atas segala doa, dukungan, dan semangatnya.
8. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah membantu terselesaikannya skripsi ini.

Semoga segala kebaikan yang telah diberikan selama ini, Allah SWT membalasnya dengan pahala yang berlipat ganda. Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih belum sempurna. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun dari pembaca. Akhirnya, penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi diri penulis pribadi khususnya dan pembaca pada umumnya yang berminat melanjutkan skripsi ini.

Yogyakarta, 25 November 2014

Penulis

Nur Aslikhah

META ANALISIS DENGAN *EFFECT SIZE ODDS RATIO* PADA KASUS PENGARUH TERAPI β -BLOCKER UNTUK PASIEN GAGAL JANTUNG

Oleh:
NurAslikhah
10305141033

ABSTRAK

Meta analisis merupakan teknik statistika untuk mengkombinasikan hasil sejumlah penelitian yang telah ada secara sistematis dan kuantitatif dengan mencari nilai *effect size* untuk memperoleh kesimpulan secara menyeluruh. *Effect size* dalam meta analisis bergantung pada jenis data yang digunakan dalam penelitian. Pada skripsi ini akan dijelaskan prosedur meta analisis dengan *effect size odds ratio*. *Effect size odds ratio* digunakan untuk data dikotomi pada uji klinis.

Prosedur meta analisis dengan *effect size odds ratio* terdiri dari 8 langkah, yaitu (1) menentukan topik, (2) mengumpulkan dan menyeleksi penelitian-penelitian yang berkaitan, (3) menentukan model, (4) menghitung *odds ratio* dan *log odds ratio* masing-masing penelitian, (5) menghitung faktor pembobotan, (6) mengidentifikasi heterogenitas *effect size*, (7) menganalisis variabel moderator jika ada, dan (8) menghitung *odds ratio* gabungan.

Aplikasi meta analisis dengan *effect size odds ratio* diterapkan untuk mengetahui pengaruh terapi β -blocker pada pasien gagal jantung. Dari hasil meta analisis dengan menggunakan *random-effect model* diperoleh nilai *odds ratio* gabungan (OR_{DL}) untuk kejadian *sudden cardiac death* sebesar 0,6965. Hal ini menunjukkan bahwa pasien gagal jantung yang mendapatkan terapi β -blocker mempunyai risiko 0,6965 kali lebih kecil mengalami *sudden cardiac death* (SCD) dibandingkan pasien gagal jantung yang mendapatkan terapi placebo. Artinya, terapi β -blocker efektif menurunkan angka *sudden cardiac death* sebesar 30,3%. Selain itu diperoleh juga bahwa terapi β -blocker efektif menurunkan angka *cardiovascular death* sebesar 27,8% dan angka kematian total (*mortality*) sebesar 32%.

Kata Kunci : Meta analisis, *odds ratio*, *random-effects models*, *beta-blocker*, *sudden cardiac death*, *cardiovascular death*.

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSETUJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
HALAMAN PERNYATAAN	iv
MOTTO	v
HALAMAN PERSEMBAHAN	vi
KATA PENGANTAR	vii
ABSTRAK	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Batasan Masalah	5
C. Rumusan Masalah	5
D. Tujuan Penelitian	6
E. Manfaat Penelitian	6
BAB II KAJIAN TEORI	7
A. Peluang	7
1. Definisi Peluang	7

2. Peluang Bersyarat	7
B. Variabel Random.....	8
1. Definisi Variabel Random.....	8
a. Definisi Variabel Random Diskrit	8
b. Definisi Variabel Random Kontinu	9
C. Nilai Ekspektasi dan Variansi	9
1. Definisi Ekspektasi.....	9
2. Definisi Variansi	10
D. Distribusi Peluang Diskrit.....	12
1. Distribusi Bernoulli.....	12
2. Distribusi Binomial	13
3. Distribusi Hipergeometrik	13
E. Distribusi Peluang Kontinu	14
1. Distribusi Gamma	14
2. Distribusi Normal.....	14
3. Distribusi <i>Chi-Squared</i>	15
F. Teorema Limit Pusat	16
G. Distribusi Normal Asimtotis	16
H. Estimasi Parameter	16
I. Interval Kepercayaan.....	18
1. Definisi Interval Kepercayaan	18
2. Definisi Interval Kepercayaan Satu Sisi.....	18
J. Uji Hipotesis.....	19

K. Struktur Peluang untuk Tabel Kontingensi	20
1. Tabel Kontingensi dan Distribusinya	20
2. Independensi Variabel Kategorik	21
L. Analisis variansi Satu Arah (<i>One-way ANOVA</i>)	23
M. Metode Delta	25
N. Jenis-Jenis Variabel Penelitian	28
O. Penelitian <i>Case-Control</i>	29
P. <i>Randomized Controlled Trial</i>	29
BAB III PEMBAHASAN	30
A. Meta Analisis	30
1. Pengertian Meta Analisis	30
2. Tujuan Meta Analisis	32
3. Langkah-Langkah dalam Meta Analisis	33
4. <i>Effect Size</i>	33
4.1. <i>Effect Size</i> pada Penelitian dengan Variabel Hasil Dikotomi	35
4.2. <i>Effect Size Odds Ratio</i>	36
5. Model Meta Analisis	39
5.1. <i>Fixed-Effect Model</i>	39
5.1.1. Metode Inverse Variance	42
5.1.2. Metode Peto	44
5.2. <i>Random-Effect Model</i>	47
6. Uji Hipotesis untuk <i>Effect Size</i>	50
7. Identifikasi dan Mengukur Heterogenitas	51

7.1. Uji Homogenitas Cochran Q	51
7.2. Menghitung I^2	53
8. Analisis Variabel Moderator atau Analisis Subgrup.....	53
B. Penerapan Meta Analisis	59
1. Strategi Pencarian dan Pemilihan Penelitian	61
a. Strategi Pencarian Penelitian	61
b. Kriteria Pemilihan Penelitian	62
2. <i>Effect Size Odds Ratio</i>	65
2.1. <i>Effect Size Odds Ratio</i> Masing-Masing Penelitian	65
2.2. <i>Effect Size Odds Ratio</i> Gabungan Masing-Masing Kejadian...	66
3. Uji Hipotesis untuk <i>Effect Size</i>	69
4. Identifikasi Heterogenitas <i>Effect Size</i> dalam Meta Analisis	70
4.1. Uji Homogenitas Cochran Q dan Menghitung I^2	70
4.1.1. Kejadian <i>Sudden Cardiac Death</i> (SCD)	70
4.1.2. Kejadian <i>Cardiovascular Death</i> (CVD)	71
4.1.3. Kejadian <i>Mortality</i> (M)	72
5. Analisis Variabel Moderator	73
BAB IV KESIMPULAN DAN SARAN	
A. Kesimpulan	77
B. Saran	81
DAFTAR PUSTAKA	82
LAMPIRAN	87

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Tabel Notasi Peluang Gabungan, Bersyarat, dan Marginal serta Notasi Frekuensi Sel.....	21
Tabel 2.2 Tabulasi Data k Sampel Acak	24
Tabel 2.3 Tabel ANOVA Satu Arah	25
Tabel 3.1 Tabel Kontingensi 2x2 untuk k Penelitian	34
Tabel 3.2 Tabel Analisis Variabel Moderator Analog dari ANOVA Satu Arah.....	56
Tabel 3.3 Karakteristik Penelitian Pengaruh β -Blocker	63
Tabel 3.4 <i>Effect Size Odds Ratio</i> untuk Kejadian <i>Sudden Cardiac Death</i> (SCD)	67
Tabel 3.5 <i>Effect Size Odds Ratio</i> untuk Kejadian <i>Cardiovascular Death</i> (CVD)	68
Tabel 3.6 <i>Effect Size Odds Ratio</i> untuk Kejadian <i>Mortality</i> (M).....	68
Tabel 3.7 Identifikasi Heterogenitas Kejadian <i>Sudden Cardiac Death</i> (SCD)	71
Tabel 3.8 Identifikasi Heterogenitas Kejadian <i>Cardiovascular Death</i> (CVD)	72
Tabel 3.9 Identifikasi Heterogenitas Kejadian <i>Mortality</i> (M)	73
Tabel 3.10 Hasil Analisis Variabel Moderator untuk Lama <i>Follow Up</i>	74
Tabel 3.11 Hasil Analisis Variabel Moderator untuk Umur	75
Tabel 3.12 <i>Effect Size</i> Berdasarkan Variabel Lama <i>Follow Up</i>	76

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 3.1 Diagram Alur Meta Analisis dengan <i>Effect Size</i>	
<i>Odds Ratio</i>	57

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Daftar Penelitian yang Berkaitan dengan Pengujian Terapi β -Blockers dan Gagal Jantung	87
Lampiran 2. <i>Output R</i> dari Meta Analisis dengan <i>Effect Size OR</i> Kejadian <i>Sudden Cardiac Death</i> (SCD)	97
Lampiran 3. <i>Output R</i> dari Meta Analisis dengan <i>Effect Size OR</i> Kejadian <i>Cardiovascular Death</i> (CVD).....	100
Lampiran 4. <i>Output R</i> dari Meta Analisis dengan <i>Effect Size OR</i> Kejadian <i>Mortality</i> (M)	103
Lampiran 5. <i>Output R</i> untuk Analisis Variabel Moderator Lama <i>Follow Up</i>	107
Lampiran 6. <i>Output R</i> untuk Analisis Variabel Moderator Umur	111
Lampiran 7. Tabel Distribusi <i>Chi-Squared</i>	115

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Dalam kehidupan sehari-hari, statistika banyak dipergunakan. Statistika berguna sebagai alat bantu untuk menganalisis data penelitian dalam berbagai bidang ilmu pengetahuan. Statistika merupakan ilmu yang mempelajari mengenai cara maupun aturan-aturan yang sistematis berkaitan dengan pengumpulan, pengolahan, penarikan kesimpulan atas data-data yang berbentuk angka (data kuantitatif) dengan menggunakan suatu asumsi-asumsi tertentu dari data berkaitan dengan penganalisaan yang dilakukan (Suryanto, 2004). Dalam statistika terdapat bermacam-macam metode atau teknik yang dapat digunakan untuk menganalisis data penelitian. Salah satu teknik atau metodenya dapat mengkombinasikan dan menggabungkan dua atau lebih penelitian sejenis, yaitu penelitian-penelitian dengan topik yang sama.

Seiring dengan banyaknya kajian ilmiah yang membahas topik yang sama dengan beragam karakteristik maupun hasil yang terdapat di dalamnya, terkadang menuntut untuk mengkaji ulang kajian ilmiah tersebut atau biasa disebut dengan *review literature*. Database referensi *American Psychological Association PsycINFO* mendefinisikan *review literature* sebagai proses melakukan survei dari materi yang dipublikasikan sebelumnya (Cooper, H. & Larry V. Hedges, 2010). Tujuan melakukan *review literature* adalah untuk mendapatkan landasan teori yang bisa mendukung pemecahan masalah yang sedang diteliti dengan cara meninjau kembali penelitian-penelitian yang

berhubungan untuk memperoleh kesimpulan yang lebih akurat. Terdapat empat metode *review literature*, yaitu *Narrative Review*, *Descriptive Review*, *Vote Counting*, dan meta-analisis. Dari keempat metode tersebut, meta-analisis merupakan metode yang fokus pada pendekatan kuantitatif, yaitu fokus pada *effect size* (King, William R. and Jun He, 2005).

Menurut Sugiyanto (2004), meta-analisis merupakan studi dengan cara menganalisis data yang berasal dari studi primer. Hasil analisis studi primer dipakai sebagai dasar untuk menerima atau mendukung hipotesis, menolak/menggugurkan hipotesis yang diajukan oleh beberapa peneliti. Meta analisis adalah teknik yang digunakan untuk merangkum berbagai hasil penelitian secara kuantitatif dengan cara mencari nilai *effect size*. Meta analisis memungkinkan adanya pengkombinasian hasil-hasil yang beragam dan memperhatikan ukuran sampel dan *effect size*.

Tujuan utama meta analisis adalah mencari *effect size*. *Effect size* merupakan ukuran mengenai besarnya efek, besarnya perbedaan maupun hubungan suatu variabel pada variabel lain. Ada beberapa macam tipe *effect size* pada data yang dibangun secara dikotomi, kontinu maupun ordinal. Pada data yang dibangun secara dikotomi, terdapat *effect size* berupa *relative risk*, *odds ratio*, dan *risk difference* (Borenstein, M. et al., 2009). Pendekatan yang dapat digunakan untuk menghitung *effect size* tersebut antara lain metode Inverse-Variance, metode Mantel-Haenszel, dan metode Peto untuk model efek tetap (*fixed effect model*) serta metode DerSimonian Laird untuk model efek random (*random effect model*) (Borenstein, M. et al., 2009).

Saat ini, meta analisis banyak digunakan dalam dunia kesehatan untuk uji klinis. Uji klinis biasa dilakukan di laboratorium klinik maupun rumah sakit untuk mengevaluasi efektivitas dan keamanan obat atau alat medis dengan memantau efek samping yang akan timbul pada tubuh manusia. Salah satu contoh dari uji klinis adalah mengevaluasi pengaruh obat terapi β -*blocker* untuk pasien gagal jantung.

Menurut Braunwald (2005), gagal jantung (*heart failure*) adalah suatu keadaan patologis adanya kelainan fungsi jantung sebagai akibat gagal memompakan darah untuk memenuhi kebutuhan metabolisme jaringan dan kemampuannya hanya ada jika disertai peninggian tekanan pengisian ventrikel kiri. Ventrikel adalah dua bilik besar yang menerima darah dari atria (bilik yang lebih kecil dalam jantung) yang berfungsi untuk memompa darah dari dalam jantung keluar jantung dan ke seluruh organ tubuh. Gagal jantung akan menyebabkan otak mengalami kekurangan kiriman oksigen sehingga membuat pasien tidak sadarkan diri bahkan nafas bisa berhenti secara tiba-tiba. Apabila penyakit gagal jantung ini dibiarkan, dalam beberapa menit bisa menyebabkan kematian.

Gagal jantung menjadi masalah kesehatan masyarakat yang utama pada beberapa negara industri maju dan negara berkembang seperti Indonesia. Prevalensi gagal jantung meningkat seiring dengan meningkatnya populasi usia lanjut. Prevalensi gagal jantung merupakan banyaknya orang yang menderita penyakit gagal jantung pada suatu waktu tertentu. Menurut Braunwald (2005), kurang lebih 4,6 juta pasien di Amerika Serikat

mempunyai gagal jantung, dan ada hampir 550.000 kasus baru setiap tahun. Sementara itu, di negara berkembang, seperti Indonesia, ditemui kasus baru sebanyak 400.000-700.000 setiap tahun (Hersunarti N, 2002).

Dalam pengobatan gagal jantung, sudah disusun pedoman terapi medikamentosa maupun nonmedikamentosa sebagai petunjuk dan rekomendasi bagi dokter dalam memberikan terapi. Di dalam pedoman tersebut, obat-obatan yang sering digunakan dalam terapi gagal jantung sudah disusun dalam tingkatan-tingkatan rekomendasi (*class*) dan kepercayaan (*evidence*) (Dickenstein, 2008). Terapi medikamentosa adalah terapi dengan menggunakan obat, seperti pemberian diuretik, β -blocker, dan agen inotropik. Sedangkan terapi nonmedikamentosa adalah terapi tanpa menggunakan obat, seperti transplantasi jantung.

Ada berbagai golongan obat yang digunakan dalam pengobatan gagal jantung. Salah satu golongan yang sering digunakan adalah terapi β -blocker. Jantung dan pembuluh darah memiliki reseptor β yang berespon terhadap hormon. Penghambatan reseptor β ini bertujuan untuk mengurangi beban jantung, dan pelebaran pembuluh darah. Meskipun β -blocker umumnya mempunyai efek menghambat kerja kompensasi sistem saraf simpatis, tetapi saat ini semakin banyak terbukti bahwa obat ini sangat bermanfaat untuk pasien gagal jantung (Frishman, 2003).

Terdapat banyak penelitian yang membuktikan bahwa terapi ini mampu menurunkan risiko kematian pada pasien gagal jantung, misalnya penelitian BEST, Merit-HF, CIBIS II, dan masih banyak lagi. Namun,

terdapat juga penelitian yang menunjukkan pengaruh/hasil yang sebaliknya, seperti penelitian yang dilakukan oleh Fisher et al, dan Colucci et al. Beberapa penelitian yang menggabungkan hasil penelitian-penelitian mengenai pengaruh β -blockers telah dilakukan dengan berbagai metode perhitungan *effect size*. Chatterjee et al (2013), melakukan meta analisis dengan metode Mantel Haenszel dan hasilnya adalah dari 21 penelitian yang digabungkan dapat disimpulkan bahwa β -blockers dapat mengurangi angka kematian. Al-Ghobari et al (2013), melakukan meta analisis dengan metode Mantel Haenszel dan hasilnya adalah dari 26 penelitian yang digabungkan β -blockers mampu mengurangi angka *sudden cardiac death*. Oleh karena itu, penulis tertarik untuk menggabungkan dan menganalisis penelitian-penelitian tentang pengaruh terapi β -blocker pada pasien gagal jantung menggunakan meta analisis dengan metode pendekatan perhitungan *effect size* yang berbeda.

B. Batasan Masalah

Dalam skripsi ini, *effect size* yang digunakan dalam meta analisis adalah *odds ratio*. Model yang digunakan dalam meta analisis ini dibatasi pada *random-effects models* dan metode pendekatan inverse variance, Peto, dan DerSimonian Laird.

C. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, perumusan masalah dalam penulisan ini adalah sebagai berikut:

1. Bagaimana prosedur meta analisis dalam menganalisis penelitian-penelitian sejenis dengan *effect size odds ratio*?
2. Bagaimana penerapan meta analisis pada kasus pengaruh terapi β -blocker pada pasien gagal jantung ?

D. Tujuan

Tujuan penulisan skripsi ini antara lain:

1. Menjelaskan prosedur meta analisis dalam menganalisis penelitian-penelitian dengan variabel hasil dikotomi dengan *effect size odds ratio*.
2. Menjelaskan penerapan meta analisis pengaruh terapi β -blocker pada pasien dengan gagal jantung.

E. Manfaat

Manfaat penulisan skripsi ini antara lain:

1. Bagi penulis, memberikan penjelasan dan pemahaman tentang teknik meta analisis untuk penelitian-penelitian hasil dikotomi dengan *effect size odds ratio* dan penerapannya dalam bidang kesehatan.
2. Bagi dunia kesehatan, diharapkan memberikan kontribusi analisis yang praktis dalam menentukan terapi yang cocok untuk diberikan kepada pasien terutama pada pasien yang mempunyai gangguan fungsi jantung.
3. Bagi fakultas, sebagai tambahan referensi bagi para pembaca atau akademisi dari Fakultas MIPA Prodi Matematika atau fakultas lainnya yang ingin mendalami dan mengembangkan meta analisis.

BAB II

KAJIAN TEORI

A. Peluang

1. Definisi Peluang (bain dan Engelhardt, 1992 : 9)

Untuk suatu percobaan yang diberikan, misalkan $A = \{A_1, A_2, \dots, A_n\}$ adalah kumpulan kejadian yang mungkin di ruang sampel S . Peluang A , $P(A)$ adalah suatu fungsi bernilai riil yang didefinisikan pada A sedemikian sehingga

$$0 \leq P(A) \quad \text{untuk setiap } A \quad (2.1)$$

$$P(S) = 1 \quad (2.2)$$

$$P\left(\bigcup_{i=1}^{\infty} A_i\right) = \sum_{i=1}^{\infty} P(A_i) \quad (2.3)$$

untuk A_1, A_2, \dots adalah barisan yang saling asing ($A_i \cap A_j \neq \emptyset, i \neq j$ dan $A_i \subset S$).

Menurut Walpole (1995 : 90) jika suatu percobaan dengan N hasil percobaan yang berbeda dan masing-masing mempunyai peluang yang sama untuk terjadi, dan jika tepat n di antara hasil percobaan itu menyusun kejadian A , maka peluang kejadian A adalah

$$P(A) = \frac{n}{N} \quad (2.4)$$

2. Peluang Bersyarat

Peluang terjadinya kejadian B bila diketahui bahwa suatu kejadian lain A telah terjadi disebut peluang bersyarat dan dilambangkan dengan $P(B|A)$

(Walpole, 1995 : 97). Peluang bersyarat dari kejadian B jika A diketahui didefinisikan sebagai

$$P(B|A) = \frac{P(A \cap B)}{P(A)} \quad \text{jika } P(A) \neq 0 \quad (2.5)$$

B. Variabel Random

1. Definisi Variabel Random

Suatu variabel random X, adalah suatu fungsi yang didefinisikan pada ruang sampel S, yang memasangkan setiap s anggota ruang sampel S, dengan tepat satu x anggota himpunan bilangan riil.

a. Definisi Variabel Random Diskrit (Bain dan Engelhardt, 1992 : 56)

Jika himpunan semua bilangan yang mungkin dari variabel random X merupakan himpunan terhitung (*countable*) x_1, x_2, \dots, x_n atau x_1, x_2, \dots , maka X disebut variabel random diskrit. Fungsi

$$f(x) = P[X = x] \quad x = x_1, x_2, \dots \quad (2.6)$$

disebut fungsi densitas peluang diskrit (fdp diskrit).

Fungsi densitas peluang $f(x)$ selalu bernilai positif untuk setiap nilai x dimana $x = x_1, x_2, \dots$. Jika X merupakan salah satu nilai dari x_1, x_2, \dots , maka

$$f(x_i) \geq 0 \quad i = 1, 2, \dots \quad (2.7)$$

dan

$$f(x) = 0 \quad \text{untuk } x \text{ yang lain} \quad (2.8)$$

Akibatnya, diperoleh

$$\sum_x f(x_i) = 1 \quad (2.9)$$

(Ross, 2010 :123).

Fungsi distribusi Kumulatif dari X didefinisikan sebagai

$$F(x) = P[X \leq x] \quad (2.10)$$

b. Definisi Variabel Random Kontinu (Bain dan Engelhardt, 1992 : 64)

Variabel random X disebut variabel random kontinu jika ada fungsi $f(x)$, yang merupakan fungsi densitas peluang dari X, dimana fungsi distribusi kumulatifnya dapat ditulis sebagai

$$F(x) = \int_{-\infty}^x f(t) dt \quad (2.11)$$

C. Nilai Ekspektasi dan Variansi

Ekspektasi variabel random X dinyatakan dengan $E(X)$. Notasi lain dari $E(X)$ adalah μ atau μ_x .

1. Definisi Ekspektasi (Bain dan Engelhardt, 1992 : 61,67)

Jika X adalah variabel random dengan fungsi densitas peluang $f(x)$, maka nilai ekspektasi dari X didefinisikan

$$E(X) = \sum_x x f(x), \quad \text{jika X diskrit} \quad (2.12)$$

$$E(X) = \int_{-\infty}^{\infty} x f(x) dx, \quad \text{jika X kontinu} \quad (2.13)$$

Teorema 2.1

Jika X suatu variabel acak diskrit, a dan b konstanta, maka

$$E(aX + b) = aE(X) + b \quad (2.14)$$

Bukti :

$$\begin{aligned} E(aX + b) &= \sum_x (ax + b) f(x) \\ &= \sum_x (ax) f(x) + b f(x) \\ &= a \sum_x x f(x) + b \sum_x f(x) \\ &= aE(X) + b \cdot 1 \\ &= aE(X) + b \end{aligned}$$

Jika a_1, a_2, \dots, a_k adalah konstanta dan X_1, X_2, \dots, X_k adalah variabel random berdistribusi bersama, maka

$$E\left(\sum_{i=1}^k a_i X_i\right) = \sum_{i=1}^k a_i E(X_i) \quad (2.15)$$

2. Definisi Variansi (Ross, 2010 : 133)

Jika X variabel random dengan rata-rata μ , maka variansi dari X didefinisikan sebagai

$$Var(X) = E[(X - \mu)^2] \quad (2.16)$$

Teorema 2.2

Jika X suatu variabel random, maka

$$Var(X) = E[X^2] - (E[X])^2 \quad (2.17)$$

Bukti:

$$\begin{aligned} Var(X) &= E[(X - \mu)^2] \\ &= \sum_x (x - \mu)^2 f(x) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&= \sum_x (x^2 - 2\mu x + \mu^2) f(x) \\
&= \sum_x x^2 f(x) - 2\mu \sum_x x f(x) + \mu^2 \sum_x f(x) \\
&= E[X^2] - 2\mu^2 - \mu^2 \\
&= E[X^2] - \mu^2 \\
&= E[X^2] - (E[X])^2
\end{aligned}$$

Jika X adalah variabel random dengan fungsi padat peluang $f(x)$ dan rata-rata μ , maka variansi dari X didefinisikan sebagai (Walpole, 1995)

$$Var(X) = \sum_x (x - \mu)^2 f(x) \quad \text{jika } X \text{ diskrit} \quad (2.18)$$

dan

$$Var(X) = \int_{-\infty}^{\infty} (x - \mu)^2 f(x) dx \quad \text{jika } X \text{ kontinu} \quad (2.19)$$

Teorema 2.3

Jika X variabel random, a dan b konstanta, maka

$$Var(aX + b) = a^2 Var(X) \quad (2.20)$$

Bukti :

$$\begin{aligned}
Var(aX + b) &= E \left[((aX + b) - (a\mu_x + b))^2 \right] \\
&= E[(aX + b - a\mu_x - b)^2] \\
&= E[(a(X - \mu_x))^2] \\
&= E[a^2(X - \mu_x)^2] \\
&= a^2 Var(X)
\end{aligned}$$

Jika a_1, a_2, \dots, a_k adalah konstanta dan X_1, X_2, \dots, X_k adalah variabel random, maka

$$Var\left(\sum_{i=1}^k a_i X_i\right) = \sum_{i=1}^k a_i^2 Var(X_i) + 2 \sum_{i < j} \sum a_i a_j Cov(X_i, X_j) \quad (2.21)$$

dan jika X_1, X_2, \dots, X_k independen, maka

$$Var\left(\sum_{i=1}^k a_i X_i\right) = \sum_{i=1}^k a_i^2 Var(X_i) \quad (2.22)$$

D. Distribusi Peluang Diskrit

1. Distribusi Bernoulli (Bain dan Engelhardt, 1992 : 91)

Variabel random X yang hanya bernilai 0 atau 1 disebut dengan variabel Bernoulli, sedangkan percobaan yang hanya terdapat dua jenis hasil yang mungkin disebut dengan percobaan Bernoulli. Misalkan, E untuk kejadian “sukses” dan E' untuk kejadian “gagal”. Misalkan E terjadi dengan peluang $p = P(E)$, maka konsekuensinya E' terjadi dengan peluang $q = P(E') = 1 - p$.

Jika sebuah percobaan dapat dihasilkan hanya dalam “sukses” (E) atau “gagal” (E'), maka hubungan variabel Bernoulli adalah

$$X(e) = \begin{cases} 1, & \text{jika } e \in E \\ 0, & \text{jika } e \in E' \end{cases} \quad (2.23)$$

Fungsi densitas peluang (pdf) dari X diberikan dengan $f(0) = q$ dan $f(1) = p$. distribusi inilah yang dikenal dengan distribusi Bernoulli, dan fungsi densitas peluangnya dapat ditulis sebagai

$$f(x) = p^x q^{1-x} \quad x = 0, 1 \quad (2.24)$$

Nilai ekspektasi dari distribusi Bernoulli adalah $E(X) = p$ dan variansinya adalah $Var(X) = pq$.

2. Distribusi Binomial (Ross, 2010 : 134)

Misalkan terdapat n percobaan independen, setiap percobaan mempunyai dua hasil yang mungkin yaitu sukses dengan peluang p dan gagal dengan peluang $q = 1 - p$. Jika X merupakan banyaknya sukses dalam n percobaan, maka X disebut variabel random Binomial dengan parameter (n, p) .

Fungsi densitas peluang diskrit dari X didefinisikan sebagai

$$f(x) = \binom{n}{x} p^x q^{n-x} \quad x = 0, 1, \dots, n \quad (2.25)$$

Nilai ekspektasi dari distribusi binomial adalah $E(X) = np$ dan variansinya adalah $Var(X) = npq$.

3. Distribusi Hipergeometrik (Bain dan Engelhardt, 1992 : 95)

Misalkan X merupakan banyaknya sukses dalam sampel acak berukuran n yang diambil dari populasi berukuran N yang mengandung M elemen tipe I dan $N - M$ elemen tipe II, maka X adalah variabel random hipergeometrik. Fungsi densitas peluang diskrit dari X adalah

$$f(x; n, M, N) = \frac{\binom{M}{x} \binom{N-M}{n-x}}{\binom{N}{n}} \quad (2.26)$$

Nilai ekspektasi dari distribusi hipergeometrik adalah

$$E(X) = \frac{nM}{N},$$

dan variansinya adalah

$$Var(X) = n \left(\frac{M}{N} \right) \left(1 - \frac{M}{N} \right) \left(\frac{N-n}{N-1} \right).$$

E. Distribusi Peluang Kontinu

1. Distribusi Gamma (Bain dan Engelhardt, 1992 : 111)

Suatu variabel random dikatakan berdistribusi gamma dengan parameter $\alpha > 0$ dan $\beta > 0$, jika fungsi densitas peluangnya adalah

$$f(x; \beta, \alpha) = \frac{1}{\beta^\alpha \Gamma(\alpha)} x^{\alpha-1} e^{-x/\beta} \quad (2.27)$$

dimana $\Gamma(\alpha)$ adalah fungsi gamma yang didefinisikan dengan

$$\Gamma(\alpha) = \int_0^\infty t^{\alpha-1} e^{-t} dt \quad (2.28)$$

Distribusi gamma dinotasikan dengan

$$X \sim GAM(\beta, \alpha) \quad (2.29)$$

Nilai ekspektasi dari distribusi gamma adalah $E(X) = \alpha\beta$ dan variansinya adalah $Var(X) = \alpha\beta^2$.

2. Distribusi Normal (Bain dan Engelhardt; 1992 : 118)

Variabel random X mengikuti distribusi normal dengan rata-rata μ dan variansi σ^2 jika mempunyai fungsi densitas peluang

$$f(x; \mu, \sigma) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{x-\mu}{\sigma}\right)^2} \quad (2.30)$$

untuk $-\infty < x < \infty$, dimana $-\infty < \mu < \infty$ dan $0 < \sigma < \infty$.

Notasi untuk distribusi normal dari variabel random X adalah

$$X \sim N(\mu, \sigma^2) \quad (2.31)$$

Jika $Y \sim N(\mu, \sigma^2)$ maka $z = \frac{Y-\mu}{\sigma}$ mengikuti distribusi normal standar dengan fungsi densitas peluang

$$f(z) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2}z^2} \quad (2.32)$$

untuk $-\infty < z < \infty$ dan mempunyai rata-rata 0 dan variansinya 1, atau dapat ditulis

$$z = \frac{Y - \mu}{\sigma} \sim N(0,1) \quad (2.33)$$

3. Distribusi *Chi-squared* (Bain dan Engelhardt, 1992 ; 268)

Distribusi *Chi-squared* merupakan kasus khusus dari distribusi gamma. Variabel Y dikatakan berdistribusi *chi-squared* dengan derajat bebas v , jika dan hanya jika Y berdistribusi gamma dengan $\beta = 2$ dan $\alpha = v/2$. Notasi untuk distribusi *chi-squared* adalah

$$Y \sim \chi^2_{(v)} \quad (2.34)$$

Karena distribusi *chi-squared* merupakan kasus khusus dari distribusi gamma, maka nilai ekspektasi dari distribusi *chi-squared* adalah

$$E(X) = \alpha\beta = \left(\frac{v}{2}\right) \cdot 2 = v$$

dan variansinya adalah

$$Var(X) = \alpha\beta^2 = \left(\frac{v}{2}\right) \cdot 2^2 = 2v.$$

F. Teorema Limit Pusat (Bain dan Engelhardt, 1992 : 238)

Jika X_1, X_2, \dots, X_n adalah sampel random dari suatu distribusi dengan rata-rata μ dan variansi $\sigma^2 < \infty$, maka distribusi limit dari

$$Z_n = \frac{\sum_{i=1}^n X_i - n\mu}{\sqrt{n}\sigma} \quad (2.35)$$

adalah normal standar, dimana Z_n konvergen dalam distribusi ke Z , atau ditulis dengan $Z_n \xrightarrow{d} Z \sim N(0,1)$ dengan $n \rightarrow \infty$.

Limit (2.35) dapat dihubungkan ke dalam rata-rata sampel sebagai

$$Z_n = \frac{\bar{X}_n - \mu}{\sigma/\sqrt{n}} \quad (2.36)$$

G. Distribusi Normal Asimtotis (Bain dan Engelhardt, 1992 : 243)

Jika Y_1, Y_2, \dots adalah serangkaian variabel random, m dan c adalah konstanta sedemikian sehingga

$$Z_n = \frac{Y_n - m}{c/\sqrt{n}} \xrightarrow{d} Z \sim N(0,1) \quad (2.37)$$

dengan $n \rightarrow \infty$, maka Y_n dikatakan berdistribusi normal asimtotis dengan rata-rata asimtotis m dan variansi asimtotis c^2/n .

H. Estimasi Parameter

$\hat{\theta} = h(X_1, X_2, \dots, X_n)$ yang digunakan untuk mengestimasi nilai dari θ disebut estimator dari θ , dan nilai-nilai observasinya disebut estimasi dari θ . (Bain dan Engelhardt, 1992 : 290). $\hat{\theta}$ dikatakan estimator takbias bagi parameter θ jika $E(\hat{\theta}) = \theta$ (Walpole, 1995 : 239). Misalnya, $\bar{x} = \hat{\mu}$ merupakan estimator

dari rata-rata populasi μ dan $\hat{\sigma}^2 = s^2$ merupakan estimator dari variansi populasi σ^2 .

Estimasi titik bagi proporsi p dalam suatu percobaan binomial diberikan oleh statistik $\hat{P} = X/n$, dimana X menyatakan banyaknya kejadian “sukses” dalam n percobaan. Oleh karena itu, $\hat{\pi} = \hat{p} = x/n$ akan digunakan sebagai nilai estimasi bagi parameter p tersebut. Untuk n yang cukup besar, maka nilai ekspektasi untuk \hat{p} adalah

$$E(\hat{p}) = E\left(\frac{X}{n}\right) = \frac{1}{n}E(X) = \frac{1}{n}(np) = p \quad (2.38)$$

dan variansinya adalah

$$\begin{aligned} Var(\hat{p}) &= Var\left(\frac{X}{n}\right) \\ &= E\left[\left(\frac{X}{n}\right)^2\right] - \left[E\left(\frac{X}{n}\right)\right]^2 \\ &= E\left[\frac{1}{n^2}(X^2)\right] - \left[E\left(\frac{X}{n}\right) \cdot E\left(\frac{X}{n}\right)\right] \\ &= \frac{1}{n^2}E(X^2) - \frac{1}{n^2}[E(X)]^2 \\ &= \frac{1}{n^2}[E(X^2) - [E(X)]^2] \\ &= \frac{1}{n^2}Var(X) \\ &= \frac{npq}{n^2} \\ &= \frac{pq}{n} \end{aligned} \quad (2.39)$$

I. Interval Kepercayaan (Bain dan Engelhardt, 1992 : 339)

Misalkan X_1, \dots, X_n mempunyai fdp bersama $f(x_1, \dots, x_n; \theta); \theta \in \Omega$, dimana Ω adalah sebuah interval. Misalkan bahwa L dan U adalah statistik, $L = l(X_1, \dots, X_n)$ dan $U = u(X_1, \dots, X_n)$. Jika sebuah percobaan menghasilkan data x_1, \dots, x_n , maka nilai pengamatannya adalah $l(x, \dots, x_n)$ dan $u(x_1, \dots, x_n)$.

1. Definisi Interval Kepercayaan (Bain dan Engelhardt, 1992 : 340)

Sebuah interval $(l(x, \dots, x_n), u(x, \dots, x_n))$ disebut interval kepercayaan $100\gamma\%$ untuk θ jika

$$P[l(X_1, \dots, X_n) < \theta < u(X_1, \dots, X_n)] = \gamma \quad (2.40)$$

dimana $0 < \gamma < 1$. Nilai pengamatan $l(x, \dots, x_n)$ dan $u(x, \dots, x_n)$ disebut limit kepercayaan bawah dan atas.

2. Definisi Interval Kepercayaan Satu Sisi (Bain dan Engelhardt, 1992 : 340)

a. Jika

$$P[l(X_1, \dots, X_n) < \theta] = \gamma \quad (2.41)$$

maka $l(x) = l(x, \dots, x_n)$ disebut limit kepercayaan $100\gamma\%$ bawah satu sisi untuk θ .

b. Jika

$$P[\theta < u(X_1, \dots, X_n)] = \gamma \quad (2.42)$$

maka $u(x) = u(x, \dots, x_n)$ disebut limit kepercayaan $100\gamma\%$ atas satu sisi untuk θ .

Contoh :

Berdasarkan sebuah sampel random dari distribusi normal, $X_i \sim N(\mu, \sigma^2)$, dimana σ^2 diasumsikan diketahui. Jika

$Z = \sqrt{n}(\bar{X} - \mu)/\sigma \sim N(0,1)$ dan $z_{\alpha/2} = -z_{1-\alpha/2}$, maka

$$P \left[-z_{1-\frac{\alpha}{2}} < \frac{\sqrt{n}(\bar{X} - \mu)}{\sigma} < z_{1-\frac{\alpha}{2}} \right] = 1 - \alpha$$

$$P \left[\bar{X} - z_{1-\frac{\alpha}{2}} \left(\frac{\sigma}{\sqrt{n}} \right) < \mu < \bar{X} + z_{1-\frac{\alpha}{2}} \left(\frac{\sigma}{\sqrt{n}} \right) \right] = 1 - \alpha$$

sehingga interval kepercayaan $100(1-\alpha)\%$ untuk μ adalah

$$\bar{x} - z_{1-\frac{\alpha}{2}} \left(\frac{\sigma}{\sqrt{n}} \right) < \mu < \bar{x} + z_{1-\frac{\alpha}{2}} \left(\frac{\sigma}{\sqrt{n}} \right) \quad (2.43)$$

J. Uji Hipotesis

Hipotesis statistik adalah pernyataan atau dugaan mengenai satu atau lebih populasi (Walpole, 1995 : 288). Hipotesis yang dirumuskan dengan harapan akan ditolak disebut hipotesis nol dan dinotasikan dengan H_0 . Penolakan H_0 mengakibatkan penerimaan status hipotesis alternatif, dinotasikan dengan H_a atau H_1 . Daerah penolakan hipotesis sering disebut sebagai daerah kritis, yaitu himpunan bagian dari ruang sampel yang berhubungan untuk menolak H_0 .

Dalam pengujian hipotesis, akan terjadi dua macam galat (Bain dan Engelhardt, 1992), yaitu:

1. Galat tipe I, yaitu menolak hipotesis yang seharusnya diterima, atau menolak H_0 yang benar.

2. Galat tipe II, yaitu menerima hipotesis yang seharusnya ditolak, atau menerima H_0 yang salah.

Dengan menggunakan pernyataan peluang bersyarat untuk kedua tipe galat, maka pengujian hipotesis dapat dinyatakan sebagai berikut

$$P[\text{galat tipe I}] = P[\text{menolak } H_0 \mid H_0 \text{ benar}] = \alpha$$

$$P[\text{galat tipe II}] = P[\text{menerima } H_0 \mid H_0 \text{ salah}] = \beta.$$

Langkah-langkah pengujian hipotesis adalah :

1. Menentukan pasangan hipotesis (H_0 dan H_1)
2. Menentukan taraf nyata atau taraf signifikan (α)

Taraf signifikan adalah peluang untuk menolak H_0 (Bain dan Engelhardt, 1992 : 291).

3. Menentukan statistik uji
4. Menentukan kriteria keputusan atau daerah kritik
5. Melakukan perhitungan
6. Menarik kesimpulan

K. Stuktur Peluang Untuk Tabel Kontingensi

1. Tabel Kontingensi dan Distribusinya (Agresti, 2002 : 37)

Misalkan, X dan Y merupakan dua variabel respon kategorik, X dengan I kategori/level dan Y dengan J kategori/level, maka tabel dengan I baris dan J kolom disebut dengan tabel kontingensi $I \times J$. Tabel kontingensi data dikotomi memiliki jumlah baris $I = 2$ dan jumlah kolom $J = 2$, sehingga sering disebut dengan tabel kontingensi 2×2 . Tabel notasi peluang bersama, peluang bersyarat, dan peluang marginal untuk data dikotomi X dan Y sebagai berikut :

Tabel 2.1 Tabel notasi peluang gabungan, bersyarat dan marginal, serta notasi frekuensi sel.

Baris	Kolom		Total
	1	2	
1	π_{11} $(\pi_{1 1})$ n_{11}	π_{12} $(\pi_{1 2})$ n_{12}	π_{1+} n_{1+}
2	π_{21} $(\pi_{2 1})$ n_{21}	π_{22} $(\pi_{2 2})$ n_{22}	π_{2+} n_{2+}
Total	π_{+1} n_{+1}	π_{+2} n_{+2}	1 n_{++}

Keterangan :

π_{ij} = peluang (X, Y) terjadi pada sel dalam baris i dan kolom j ,

$\pi_{i+} = \pi_{+j}$ = peluang marginal yang merupakan total baris dan kolom yang dihasilkan dari penjumlahan peluang gabungan,

$\pi_{i|j}$ = peluang bersyarat X oleh Y

$\pi_{j|i}$ = peluang bersyarat Y oleh X

n_{ij} = frekuensi sel pada baris ke- i kolom ke- j .

2. Independensi Variabel Kategorik (Agresti, 2002 : 38,39)

Berdasarkan tabel 2.1, jika kedua variabel merupakan variabel respon, maka deskripsi hubungan dari kedua variabel dapat menggunakan distribusi gabungannya. Distribusi bersyarat Y oleh X menghubungkan ke distribusi gabungannya dengan

$$\pi_{j|i} = \frac{\pi_{ij}}{\pi_{i+}} \text{ untuk setiap } i \text{ dan } j.$$

Dua variabel respon kategorik dikatakan independen jika peluang gabungannya sama dengan peluang marginalnya.

$$\pi_{ij} = \pi_{i+}\pi_{+j} \quad \text{untuk } i = 1, \dots, I \text{ dan } j = 1, \dots, J.$$

Jika X dan Y independen, maka

$$\pi_{j|i} = \frac{\pi_{ij}}{\pi_{i+}} = \frac{\pi_{i+}\pi_{+j}}{\pi_{i+}} = \pi_{+j} \quad \text{untuk } i = 1, \dots, I.$$

Untuk distribusi sampel, notasi π ditulis dengan p atau $\hat{\pi}$. Misalnya, p_{ij} merupakan distribusi gabungan sampel. Frekuensi sel dinotasikan dengan n_{ij} dimana $n = \sum_i \sum_j n_{ij}$ adalah total ukuran sampel. Jadi,

$$\pi_{ij} = p_{ij} = \frac{n_{ij}}{n} \quad (2.44)$$

$$\pi_{i|j} = p_{i|j} = \frac{p_{ij}}{p_{+j}} = \frac{n_{ij}}{n_{+j}} \quad (2.45)$$

$$\pi_{j|i} = p_{j|i} = \frac{p_{ij}}{p_{i+}} = \frac{n_{ij}}{n_{i+}} \quad (2.46)$$

$$n_{i+} = np_{i+} = \sum_j n_{ij} \quad (2.47)$$

$$n_{+j} = np_{+j} = \sum_i n_{ij} \quad (2.48)$$

L. Analisis Variansi (ANOVA)

Analisis variansi (ANOVA) adalah suatu teknik untuk menguji kesamaan beberapa rata-rata secara sekaligus. Analisis variansi digunakan untuk menguji hipotesis tentang pengaruh faktor perlakuan terhadap keragaman data percobaan yang dilakukan berdasarkan distribusi F. Sehingga keputusan signifikan atau tidaknya ditentukan oleh perbandingan antara nilai F hitung dan nilai kritis F

yang bersangkutan (F tabel). Nilai F tabel tergantung dari α dan derajat bebas dimana nilai α adalah taraf signifikan dan derajat bebas adalah jumlah observasi sampel yang bebas linear terhadap rata-rata sampel. Terdapat dua teknik ANOVA, yaitu ANOVA satu arah dan ANOVA dua arah (Walpole, 1995 : 382).

Analisis Variansi (ANOVA) satu arah atau analisis variansi satu faktor adalah teknik statistika untuk menguji beberapa rata-rata populasi dengan satu klasifikasi dalam populasi, misalnya jenis pengobatan/terapi.

Misalkan dalam suatu percobaan terdapat k populasi, setiap populasi mempunyai ukuran sampel n_i , dan k populasi tersebut bebas dan menyebar normal dengan rata-rata μ_i dan variansi σ^2 , maka bentuk hipotesis untuk uji hipotesis rancangan percobaan ini adalah

$$H_0 : \mu_1 = \mu_2 = \dots = \mu_k$$

$$H_1 : \exists \mu_i \neq \mu_j, i \neq j, i = 1, 2, \dots, k.$$

Tabulasi data untuk rancangan percobaan dengan k populasi dengan ukuran sampel n sebagai berikut

Tabel 2.2 Tabel Tabulasi Data k Sampel Acak

	Populasi/Perlakuan						
	1	2	...	i	...	k	
	x_{11}	x_{21}	...	x_{i1}	...	x_{k1}	
	x_{12}	x_{22}	...	x_{i2}	...	x_{k2}	
	
	
	
	x_{1n_1}	x_{2n_2}	...	x_{in_i}	...	x_{kn_k}	
Total Rata-rata	$T_{1\cdot}$	$T_{2\cdot}$...	$T_{i\cdot}$...	$T_{k\cdot}$	$T_{..}$
	$\bar{x}_{1\cdot}$	$\bar{x}_{2\cdot}$...	$\bar{x}_{i\cdot}$...	$\bar{x}_{k\cdot}$	

Model linear aditif dari rancangan percobaan di atas adalah

$$x_{ij} = \mu_i + \varepsilon_{ij}, \quad (2.49)$$

dimana

x_{ij} = pengamatan ke- j dari populasi ke- i atau pengamatan pada perlakuan ke- i dari populasi ke- j ,

μ_i = rata-rata populasi ke- i ,

ε_{ij} = pengaruh acak perlakuan ke- i ulangan ke- j , $i = 1, 2, \dots, k$ dan $j = 1, 2, \dots, n$.

Bentuk lain dari persamaan (2.49) adalah

$$x_{ij} = \mu + \tau_i + \varepsilon_{ij} \quad (2.50)$$

dimana $\mu_i = \mu + \tau_i$, $\mu = \frac{\sum_{i=1}^k \mu_i}{k}$ = rata-rata umum, dan τ_i = pengaruh perlakuan ke- i .

Tabel ANOVA untuk analisis variansi satu arah sebagai berikut :

Tabel 2.3 Tabel ANOVA satu arah

Sumber Variansi	Derajat Bebas (db)	Jumlah Kuadrat (JK)	Kuadrat Tengah (KT)
Perlakuan (<i>Between Treatment</i>)	k-1	$JKP = \sum_{i=1}^k n_i (\bar{x}_i - \bar{x})^2$	$KTP = \frac{JKP}{k-1}$
Error (<i>Within Treatment</i>)	$\sum n_i - k$	$JKG = \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^{n_i} (x_{ij} - \bar{x}_i)^2$	$\frac{KTG}{JKG} = \frac{JKT}{\sum n_i - k}$
Total	$\sum n_i - 1$	$JKT = \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^{n_i} (x_{ij} - \bar{x})^2$	

M. Metode Delta (Agresti, 2002 : 73,74)

Metode delta adalah sebuah metode untuk menurunkan standar eror untuk sampel berukuran besar. Misalkan T_n menotasikan sebuah statistik berdistribusi normal asimtotis disekitar parameter θ , dan fungsi $g(T_n)$ adalah estimator dari T_n , maka $g(T_n)$ berdistribusi normal *large-sample* ($n > 25$).

Untuk n besar, misalkan T_n berdistribusi normal disekitar θ dengan standar eror σ/\sqrt{n} , $n \rightarrow \infty$, maka fungsi distribusi kumulatif dari $\sqrt{n}(T_n - \theta)$ konvergen ke fungsi distribusi kumulatif dari variabel random normal dengan rata-rata 0 dan variansi σ^2 , yang dinotasikan dengan $\sqrt{n}(T_n - \theta) \xrightarrow{d} N(0, \sigma^2)$.

Dengan ekspansi deret taylor orde pertama dari $g(T_n)$ disekitar $T_n = \theta$, maka diperoleh

$$\begin{aligned}
 g(T_n) &\approx g(\theta) + g'(\theta)(T_n - \theta) + \epsilon \\
 &= g(\theta) + g'(\theta)(T_n) - g'(\theta)\theta + \epsilon
 \end{aligned}$$

Misalkan $T_n \sim N(\theta, \sigma^2)$ dan $g'(\theta) \neq 0$, maka

$$\begin{aligned}
 E(g(T_n)) &= E(g(\theta) + g'(\theta)(T_n) - g'(\theta)\theta) \\
 &= E(g(\theta)) + g'(\theta)E(T_n) - g'(\theta)\theta \\
 &= g(\theta) + g'(\theta)\theta - g'(\theta)\theta \\
 &= g(\theta),
 \end{aligned}$$

sehingga variansinya adalah

$$\begin{aligned}
 Var(g(T_n)) &= E(g(T_n) - g(\theta))^2 \\
 &= E(g'(\theta)(T_n - \theta))^2 \\
 &= (g'(\theta))^2 E(T_n - \theta)^2 \\
 &= (g'(\theta))^2 Var(T_n) \\
 &= (g'(\theta))^2 \sigma_\theta^2
 \end{aligned} \tag{2.51}$$

Jadi, $g(T_n)$ berdistribusi normal di sekitar $g(\theta)$ dengan rata-rata 0 dan variansinya $[g'(\theta)]^2 \sigma^2(\theta)$ yang dinotasikan dengan

$$\sqrt{n}[g(T_n) - g(\theta)] \xrightarrow{d} N(0, [g'(\theta)]^2 \sigma_\theta^2).$$

Interval kepercayaan $(1-\alpha)100\%$ untuk $g(T_n)$ adalah

$$g(T_n) \pm Z_{\alpha/2} |g'(\theta)| \hat{\sigma}(g(T_n)) \tag{2.52}$$

Berdasarkan tabel 2.1, misalkan X_i adalah variabel kategorik X pada baris 1, dengan $X_1 \sim BIN(n_1, p_{1|1})$,

$$\hat{\theta}_1 = \frac{p_{1|1}}{1 - p_{1|1}},$$

berdasarkan (2.39) maka

$$\hat{\sigma}^2(p_{1|1}) = \frac{p_{1|1}(1 - p_{1|1})}{n_{1.}}$$

$$f(\hat{\theta}_1) = \ln\left(\frac{p_{1|1}}{1 - p_{1|1}}\right)$$

$$f'(\hat{\theta}_1) = \frac{1}{p_{1|1}(1 - p_{1|1})}$$

Berdasarkan (2.51), variansi asimtotis dari $f(\hat{\theta}_1)$ adalah

$$\begin{aligned} \hat{\sigma}^2\left(\ln\left(\frac{p_{1|1}}{1 - p_{1|1}}\right)\right) &= [f'(\hat{\theta}_1)]^2 \hat{\sigma}^2(p_{1|1}) \\ &= \left(\frac{1}{p_{1|1}(1 - p_{1|1})}\right)^2 \left(\frac{p_{1|1}(1 - p_{1|1})}{n_{1.}}\right) \\ &= \frac{1}{n_{1.} (p_{1|1}(1 - p_{1|1}))} \\ &= \frac{1}{n_{1.} p_{1|1} p_{1|2}} \end{aligned} \tag{2.53}$$

Berdasarkan tabel 2.1, misalkan X_2 adalah variabel kategorik X pada baris 2, dengan $X_2 \sim \text{BIN}(n_2, p_{2|1})$,

$$\hat{\theta}_2 = \frac{p_{2|1}}{1 - p_{2|1}},$$

Berdasarkan (2.39), maka

$$\hat{\sigma}^2(p_{2|1}) = \frac{p_{2|1}(1 - p_{2|1})}{n_{2.}}$$

$$f(\hat{\theta}_2) = \ln\left(\frac{p_{2|1}}{1 - p_{2|1}}\right),$$

$$f'(\hat{\theta}_2) = \frac{1}{p_{2|1}(1 - p_{2|1})}$$

Berdasarkan (2.51), variansi asimtotis dari $f(\hat{\theta}_2)$ adalah

$$\begin{aligned}\hat{\sigma}^2\left(\ln\left(\frac{p_{2|1}}{1 - p_{2|1}}\right)\right) &= [f'(\hat{\theta}_2)]^2 \hat{\sigma}^2(p_{2|1}) \\ &= \left(\frac{1}{p_{2|1}(1 - p_{2|1})}\right)^2 \left(\frac{p_{2|1}(1 - p_{2|1})}{n_{2.}}\right) \\ &= \frac{1}{n_{2.} (p_{2|1}(1 - p_{2|1}))} \\ &= \frac{1}{n_{2.} p_{2|1} p_{2|2}}\end{aligned}\tag{2.54}$$

N. Jenis - Jenis Variabel Penelitian

Menurut Sugiyono (2010), terdapat berbagai macam variabel dalam penelitian, antara lain:

a. Variabel Independen

Variabel independen adalah variabel yang mempengaruhi atau yang menjadi sebab perubahannya atau timbulnya variabel dependen (terikat).

b. Variabel Dependen

Variabel Terikat merupakan Variabel yang dipengaruhi atau yang menjadi akibat karena adanya variabel independen.

c. Variabel Moderator

Variabel Moderator adalah variabel yang mempengaruhi (memperkuat dan memperlemah) hubungan antara variabel independen dan variabel dependen.

O. Penelitian *Case-Control*

Menurut Murti (2003), penelitian *case-control* adalah rancangan penelitian yang mempelajari hubungan antara paparan (faktor penelitian) dan penyakit, dengan cara membandingkan kelompok kasus dan kelompok control berdasarkan status paparannya.

P. *Randomized Controlled Trial* (Sugiono, 2010)

Randomized controlled trial atau penelitian eksperimen merupakan penelitian yang digunakan untuk mengamati pengaruh perlakuan tertentu terhadap objek dengan randomisasi dan dalam kondisi yang terkendalikan (*controlled*).

BAB III

PEMBAHASAN

Beragam situs kesehatan *online* maupun jurnal kesehatan mempublikasikan berbagai topik meta analisis dengan berbagai macam *effect size*-nya. Pada bab ini akan dipelajari tentang langkah-langkah dalam melakukan meta analisis dan penerapannya pada kasus pengaruh terapi β -blocker untuk pasien gagal jantung. Pembahasan dalam skripsi ini dibatasi hanya untuk *effect size odds ratio*.

A. Meta Analisis

1. Pengertian Meta Analisis

Meta analisis adalah istilah yang menunjukkan suatu pendekatan kuantitatif dan sistematis untuk meninjau penelitian-penelitian yang sudah dilakukan. Menurut Glass (1976), meta analisis adalah analisis dari berbagai analisis atau analisis statistik dari sekumpulan besar hasil analisis dari penelitian individu dengan tujuan untuk mengintegrasikan suatu kesimpulan.

Meta analisis telah dilakukan secara implicit pada tahun 1904 oleh Karl Pearson yang menganalisis data dari 5 penelitian pada korelasi antara vaksin untuk demam tipus dan kematiannya. Pada era 30-an, Tippet (1931), Fisher (1932), Pearson (1933), dan Cochran (1937) menggunakan teknik statistika untuk mengkombinasikan data dari penelitian yang berbeda dalam bidang pertanian yang bertujuan untuk menurunkan estimasi efek perlakuan dan uji signifikansinya. Berdasarkan penelitian-penelitian yang dilakukan beberapa ahli sebelumnya, akhirnya pada tahun 1976, Glass menamakannya “meta analisis” (Hedges & Olkin, 1985).

Meta analisis melibatkan proses identifikasi, pengumpulan, meninjau kembali, mengkodekan serta menginterpretasikan berbagai riset penelitian. Penelitian-penelitian tersebut biasanya dikategorikan berdasarkan publikasi masing-masing jurnal, ukuran sampel, grup kontrol, grup eksperimen, tipe perlakuan, lama perlakuan dan beberapa kategori lainnya.

Kelebihan meta analisis antara lain (King & Jun He, 2005):

- a. Meta analisis memungkinkan mengkombinasikan berbagai macam hasil penelitian dengan cara yang kuantitatif,
- b. Mampu menggambarkan hubungan antar penelitian dengan baik sehingga dapat mengatasi adanya perbedaan hasil antar penelitian,
- c. Meta analisis lebih objektif karena fokus pada data sedangkan *review literatur* lainnya (seperti metode naratif) fokus pada kesimpulan dari berbagai macam studi,
- d. Meta analisis fokus pada *effect size*,
- e. Meta analisis dilakukan secara kuantitatif, sehingga lebih mudah dilakukan.

Kekurangan meta analisis antara lain (DeCoster, 2009):

- a. *Sampling bias towards empirical studies*

Sampling bias berarti pengambilan sampel yang tidak sesuai karena ketidakseragaman tiap-tiap studi. Pengambilan sampel yang cocok untuk meta analisis adalah dengan cara *survey*, *laboratorium experiment*, dan studi lapangan.

b. *Publication Bias*

Meta analisis menggunakan data yang terdapat dalam penelitian yang telah terpublikasi sehingga dianggap penelitian tidak representatif karena hasil-hasil pengamatan yang signifikan lebih cenderung dipublikasikan daripada yang tidak signifikan.

c. *Apples and Oranges*

Metode ini bisa dianalogikan seperti membedakan antara buah jeruk dan apel, artinya mengkombinasikan studi yang berbeda dalam analisis yang sama.

d. *Methodological Error*

Kesimpulan yang salah dapat dikarenakan kesalahan yang bersifat metodologi. Dalam melakukan analisis, peneliti sebaiknya melakukan ekstraksi pada data dan statistik yang terdiri dari *effect size*, ukuran sampel, variabel moderator yang mungkin dan sebagainya.

2. Tujuan Meta Analisis

Tujuan meta analisis secara umum antara lain (Higgins, Deeks, & Altman; 2003):

- a. Meningkatkan kekuatan statistik untuk hasil penelitian primer.
- b. Untuk memperoleh estimasi *effect size*, yaitu kekuatan hubungan ataupun besarnya perbedaan antar-variabel.
- c. Mengatasi ketidakpastian atau kontroversi beberapa hasil penelitian.

3. Langkah-langkah dalam Meta Analisis

Langkah-langkah dalam melakukan meta analisis secara umum adalah sebagai berikut (DeCoaster, 2009):

- a. Menentukan dan mempelajari topik penelitian yang akan dirangkum,
- b. Mencari dan mengumpulkan sejumlah penelitian dengan topik yang telah ditentukan dan menyeleksinya. Pencarian literatur penelitian dapat dilakukan secara manual ataupun melalui situs-situs internet.
- c. Melakukan perhitungan *effect size* dengan metode dalam meta analisis dan uji hipotesis terhadap *effect size*,
- d. Mengidentifikasi ada tidaknya heterogenitas *effect size* dalam model

Pada tahap ini, jika teridentifikasi adanya heterogenitas *effect size*, maka lanjut ke langkah e. Namun, jika tidak teridentifikasi adanya heterogenitas *effect size* maka menuju ke langkah f.

- e. Analisis variabel moderator
- f. Menarik kesimpulan dan menginterpretasi hasil penelitian meta analisis.

4. *Effect Size*

Effect size adalah indeks kuantitatif yang digunakan untuk merangkum hasil studi dalam meta-analisis. Artinya, *effect size* mencerminkan besarnya hubungan antar variabel dalam masing-masing studi. Pilihan indeks *effect size* bergantung pada jenis data yang digunakan dalam studi. Ada empat jenis data dalam penelitian, yaitu:

a. Dikotomi

Pada data yang dibangun secara dikotomi, seperti hidup/mati, sukses/gagal, ya/tidak, maka *effect size* yang digunakan antara lain *relative risk* atau *risk ratio* (RR), *odds ratio* (OR), atau *risk difference* (RD).

Misalkan sebuah meta analisis terdiri dari k penelitian. Penelitian-penelitian tersebut mempunyai variabel hasil dikotomi atau biner. Hasil setiap penelitian dapat dipresentasikan dalam tabel kontingensi 2×2 . Tabel ini memberikan informasi jumlah partisipan yang terbagi dalam dua grup, yaitu grup eksperimen dan kontrol baik yang mengalami kejadian (*event*) maupun tidak (*no event*).

Tabel 3.1 Tabel Kontingensi 2×2 untuk k Penelitian

Penelitian ke-1	<i>event</i>	<i>no event</i>	Total
Eksperimen	a_1	b_1	n_{11}
Kontrol	c_1	d_1	n_{21}
Total	m_{11}	m_{21}	n_1
Penelitian ke-2	<i>event</i>	<i>no event</i>	Total
Eksperimen	a_2	b_2	n_{12}
Kontrol	c_2	d_2	n_{22}
Total	m_{12}	m_{22}	n_2
.	.	.	.
.	.	.	.
.	.	.	.
Penelitian ke-j	<i>event</i>	<i>no event</i>	Total
Eksperimen	a_j	b_j	n_{1j}
Kontrol	c_j	d_j	n_{2j}
Total	m_{1j}	m_{2j}	n_j

dimana

a_j = frekuensi *event* dalam grup eksperimen pada penelitian ke- j

b_j = frekuensi *no event* dalam grup eksperimen pada penelitian ke- j

c_j = frekuensi *event* dalam grup kontrol pada penelitian ke- j

d_j = frekuensi *no event* dalam grup kontrol pada penelitian ke- j

n_{1j} = banyaknya partisipan pada grup eksperimen pada penelitian ke- j

n_{2j} = banyaknya partisipan pada grup kontrol pada penelitian ke- j

m_{1j} = frekuensi *event* pada penelitian ke- j

m_{2j} = frekuensi *no event* pada penelitian ke- j

n_j = banyaknya partisipan pada penelitian ke- j ($j = 1, 2, \dots, k$).

b. Kontinu

Pada data yang dibangun secara kontinu, seperti kehilangan bobot, tekanan darah, maka *effect size* yang digunakan antara lain *mean difference* (MD), atau *standardized mean difference* (SMD).

c. *Time-to-event* atau *survival time*

Untuk data jenis ini, misalnya waktu kambuh, waktu sembuh, maka digunakan rasio hazard.

d. *Ordinal*

Sebuah hasil yang dikategorikan berdasarkan kategori tertentu, misal ringan/sedang/berat.

4.1. *Effect Size* pada Penelitian dengan Data Dikotomi

a. *Odds Ratio*

Odds adalah perbandingan peluang kejadian sukses dengan peluang kejadian gagal. Berdasarkan tabel kontingensi 2x2, *odds ratio* merupakan perbandingan *odds* pada kelompok eksperimen (ψ_1) dengan *odds* pada kelompok kontrol (ψ_2). Rasio dari odds $\psi_1 = \pi_{11}/\pi_{12}$ dan $\psi_2 = \pi_{21}/\pi_{22}$ (Agresti, 2002)

$$\psi = \frac{\psi_1}{\psi_2} = \frac{\pi_{11}\pi_{22}}{\pi_{12}\pi_{21}} \quad (3.1)$$

b. Relative Risk

Relative risk (RR) merupakan rasio peluang kejadian yang terjadi pada kelompok eksperimen terhadap kelompok kontrol. Nilai relative risk (Agresti, 2002)

$$RR = \frac{\pi_{11}}{\pi_{21}} \quad (3.2)$$

c. Risk Difference

Risk difference merupakan selisih/*difference* diantara dua risiko. *Risk difference* (RD) dihitung sebagai peluang terjadinya suatu penyakit pada kelompok eksperimen dikurangi peluang terjadinya suatu penyakit pada kelompok kontrol (Agresti, 2002).

$$RD = \pi_{11} - \pi_{21} \quad (3.3)$$

4.2. *Effect Size Odds Ratio*

Tujuan utama dari meta analisis adalah merangkum berbagai penelitian dengan topik yang sama untuk memperoleh sebuah kesimpulan. Hasil kesimpulan tersebut berupa *effect size*.

Odds ratio adalah perbandingan *odds* kelompok eksperimen dengan *odds* kelompok kontrol. *Odds ratio* sering digunakan pada data uji klinis dan penelitian *case-control* untuk membandingkan risiko perkembangan penyakit pada orang yang tidak mendapatkan perlakuan medis baru (kontrol) dan orang yang mendapatkan perlakuan medis (*treatment*).

Odds ratio sampel adalah rasio *odds* diantara dua baris, sehingga dari (3.1) dan (2.44) estimasi ψ dalam sampel adalah

$$\hat{\psi} = \frac{\hat{\psi}_1}{\hat{\psi}_2} = \frac{\pi_{11}\pi_{22}}{\pi_{12}\pi_{21}} = \frac{p_{11}p_{22}}{p_{12}p_{21}} = \frac{\frac{n_{11}}{n} \frac{n_{22}}{n}}{\frac{n_{12}}{n} \frac{n_{21}}{n}} = \frac{n_{11}n_{22}}{n_{12}n_{21}} \quad (3.4)$$

Berdasarkan tabel 2.1, jika $n_{11} = a$, $n_{12} = b$, $n_{21} = c$, dan $n_{22} = d$, maka estimasi *odds ratio* ($\hat{\psi}$) adalah

$$\hat{\psi} = \frac{ad}{bc} \quad (3.5)$$

Apabila terdapat $j = 1, 2, \dots, k$ penelitian dalam sebuah meta analisis, maka nilai $\hat{\psi}$ untuk penelitian ke- j adalah

$$\hat{\psi}_i = \frac{a_j d_j}{b_j c_j} \quad (3.6)$$

Berdasarkan (3.4), variansi untuk estimasi *log odds ratio* penelitian ke- j adalah

$$\begin{aligned} var(\ln \hat{\psi}_j) &= var\left(\ln\left(\frac{\hat{\psi}_1}{\hat{\psi}_2}\right)\right) \\ &= Var\left(\ln\left(\frac{\frac{p_{1|1}}{(1-p_{1|1})}}{\frac{p_{2|1}}{(1-p_{2|1})}}\right)\right) \\ &= var\left(\ln\left(\frac{p_{1|1}}{(1-p_{1|1})}\right)\right) + var\left(\ln\left(\frac{p_{2|1}}{(1-p_{2|1})}\right)\right) \end{aligned}$$

Dengan mensubstitusikan persamaan (2.53) dan (2.54), maka diperoleh

$$var(\ln \hat{\psi}_j) = \frac{1}{n_{1.} p_{1|1} p_{1|2}} + \frac{1}{n_{2.} p_{2|1} p_{2|2}}$$

Selanjutnya, substitusikan persamaan (2.45) dan (2.46) sehingga diperoleh

$$\begin{aligned} \text{var}(\ln \hat{\psi}_j) &= \frac{1}{n_{1.} \frac{a_i}{n_{1.}} \frac{b_i}{n_{1.}}} + \frac{1}{n_{2.} \frac{c_i}{n_{2.}} \frac{d_i}{n_{2.}}} \\ &= \frac{n_{1.}}{a_i b_i} + \frac{n_{2.}}{c_i d_i} \end{aligned}$$

Jadi,

$$\text{var}(\ln \hat{\psi}_j) = \hat{\sigma}^2(\ln \hat{\psi}_j) = \frac{1}{a_j} + \frac{1}{b_j} + \frac{1}{c_j} + \frac{1}{d_j}, \quad (3.7)$$

Berdasarkan (3.7), maka *standar error* untuk $(\ln \hat{\psi}_j)$ adalah

$$\hat{\sigma}(\ln \hat{\psi}_j) = \sqrt{\frac{1}{a_j} + \frac{1}{b_j} + \frac{1}{c_j} + \frac{1}{d_j}}. \quad (3.8)$$

Berdasarkan interval kepercayaan yang diperoleh dengan metode delta pada (2.52), jika $g(T_n) = \ln \hat{\psi}_j$, maka interval kepercayaan $(1-\alpha)100\%$ untuk *odds ratio* penelitian ke-j $(\hat{\psi}_j)$ adalah

$$\left\{ \exp \left(\ln \hat{\psi}_j \pm Z_{\frac{\alpha}{2}} \hat{\sigma}(\ln \hat{\psi}_j) \right) \right\}. \quad (3.9)$$

Untuk kejadian khusus dimana $a_j = 0$ atau $c_j = 0$, maka proses perhitungan dilakukan dengan menambahkan 0,5 pada setiap sel dalam penelitian tersebut. Berdasarkan tabel kontingensi 2x2, jika kedua sel dalam baris (misalkan, $a_j = b_j = 0$) atau kedua sel dalam kolom (misalkan, $a_j = c_j = 0$), maka *odds ratio* menjadi tidak bermakna (Agresti, 2002). Estimasi *log odds ratio* untuk penelitian yang memuat sel bernilai 0 ($a_j = 0$ atau $c_j = 0$) adalah

$$\hat{\psi} = \frac{(a_j + 0,5)(d_j + 0,5)}{(b_j + 0,5)(c_j + 0,5)}, \quad (3.10)$$

sehingga *standar error* untuk $\hat{\psi}$ adalah

$$\hat{\sigma}(\ln \hat{\psi}_j) = \sqrt{\frac{1}{a_j + 0,5} + \frac{1}{b_j + 0,5} + \frac{1}{c_j + 0,5} + \frac{1}{d_j + 0,5}} \quad (3.11)$$

Kriteria perbandingan antara grup eksperimen dan grup kontrol dengan nilai *odds ratio* ($\hat{\psi}$) adalah

$\hat{\psi} = 1$ artinya tidak ada perbedaan risiko antara grup eksperimen dengan grup kontrol

$\hat{\psi} < 1$ artinya risiko lebih rendah dari grup eksperimen dibandingkan dengan grup kontrol

$\hat{\psi} > 1$ artinya risiko meningkat dari grup eksperimen dibandingkan dengan grup kontrol.

5. Model Meta Analisis

Hedges dan Olkin (1985) mengembangkan dua model meta analisis, yaitu *fixed-effect model* dan *random-effect model*.

5.1. Fixed-Effect Model

Meta analisis *Fixed-Effect Model* mengasumsikan bahwa penelitian yang dimodelkan adalah homogen. Artinya, tidak terdapat perbedaan dalam populasi studi/penelitian, tidak terdapat perbedaan kriteria pemilihan pasien yang mungkin dapat mempengaruhi hasil terapi, dan terapi dilakukan dengan cara yang sama. Pada model ini, komponen variansi antar penelitian (*between-study*) diabaikan, yang ada hanyalah variansi dalam penelitian (*within-study*).

Misal, T_{ij} merupakan *effect size* percobaan ke-j dalam kelas ke-i dalam k penelitian, maka (Borenstein et al. et al., 2009)

$$T_{ij} = \theta + \varepsilon_{ij} \quad (3.12)$$

dimana

T_{ij} = *effect size* ke-j, kelas ke-i dalam k penelitian

θ = parameter umum *effect size* populasi

ε_{ij} = error $\varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma^2)$.

Estimasi gabungan atau estimasi *effect size* rata-rata terbobot untuk *Fixed-Effect Model* adalah (Hartung, Knap, dan Sinha; 2008)

$$\bar{T} = \frac{\sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^{m_i} w_{ij} T_{ij}}{\sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^{m_i} w_{ij}} \quad (3.13)$$

dengan

$$w_{ij} = \frac{1}{\sigma^2(T_{ij})}. \quad (3.14)$$

Pembobotan yang optimal adalah jika *effect size* T_{ij} diboboti dengan invers variansinya, w_{ij} .

Misalkan w_{ij} adalah konstanta, berdasarkan (2.22) dan metode delta, estimasi variansi asimtotis dari \bar{T} adalah

$$\begin{aligned} Var(\bar{T}) &= var\left(\frac{\sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^{m_i} w_{ij} T_{ij}}{\sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^{m_i} w_{ij}}\right) \\ Var(\bar{T}) &= \frac{\sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^{m_i} (w_{ij})^2 Var(T_{ij})}{\left(\sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^{m_i} w_{ij}\right)^2} \end{aligned} \quad (3.15)$$

Substitusi (3.14) ke (3.15), sehingga diperoleh

$$\begin{aligned}
Var(\bar{T}) &= \frac{\sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^{m_1} \left(\frac{1}{\sigma^2(T_{ij})} \right)^2 Var(T_{ij})}{\left(\sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^{m_i} \frac{1}{\sigma^2(T_{ij})} \right)^2} \\
&= \frac{\sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^{m_1} \left(\frac{1}{\sigma^2(T_{ij})} \right)}{\left(\sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^{m_i} \frac{1}{\sigma^2(T_{ij})} \right)^2}
\end{aligned}$$

Jadi,

$$Var(\bar{T}) = \hat{\sigma}^2(\bar{T}) \approx \frac{1}{\sum_{j=1}^p \sum_{i=1}^{m_j} \frac{1}{\sigma^2(T_{ij})}} \quad (3.16)$$

\bar{T} = estimasi gabungan atau estimasi rata-rata terbobot *effect size* yang merupakan estimasi tak bias dari θ

$\sigma^2(T_{ij})$ = variansi dari estimasi *effect size* penelitian ke-j grup ke-i.

Statistik (3.13) dan (3.16) dapat digunakan sebagai langkah dasar untuk pencocokan model *effect size* dari sekumpulan penelitian dimana setiap penelitian mengkaji pengaruh dari pengobatan tertentu melalui penggunaan rancangan dua kelompok (eksperimen dan kontrol). Jika sekumpulan penelitian tersebut mempunyai variabel terikat yang sama (misalkan *odds ratio*) dan hanya terdiri atas satu klasifikasi, maka sekumpulan penelitian tersebut dapat diklasifikasikan berdasarkan satu dimensi klasifikasi, atau dengan kata lain pengelompokan pada (3.13) dan (3.16) diabaikan (Hedges dan Olkin, 1985). Oleh karena itu, estimasi rata-rata terbobot untuk serangkaian penelitian dengan satu dimensi klasifikasi adalah (Borenstein et al., 2009)

$$\bar{T} = \frac{\sum_{j=1}^k w_j T_j}{\sum_{j=1}^k w_j} \quad (3.17)$$

dengan w_j adalah faktor pembobotan untuk *effect size* penelitian ke-j, yaitu

$$w_j = \frac{1}{\sigma^2(T_j)}. \quad (3.18)$$

Berdasarkan (2.22), (3.17) dan (3.18), estimasi variansi untuk \bar{T} adalah

$$\begin{aligned} Var(\bar{T}) &= Var\left(\frac{\sum_{j=1}^k w_j T_j}{\sum_{j=1}^k w_j}\right) \\ &= \frac{\sum_{j=1}^k (w_j)^2 Var(T_j)}{(\sum_{j=1}^k w_j)^2} \\ &= \frac{\sum_{j=1}^k \left(\frac{1}{\sigma^2(T_j)}\right)^2 \sigma^2(T_j)}{\left(\sum_{j=1}^k \frac{1}{\sigma^2(T_j)}\right)^2} \\ \hat{\sigma}^2(\bar{T}) &\approx \frac{1}{\sum_{j=1}^k \frac{1}{\sigma^2(T_j)}} \end{aligned} \quad (3.19)$$

Terdapat tiga metode yang dapat digunakan dalam *fixed-effect model* yang menggunakan *effect size odds ratio*, yaitu metode Inverse Variance, metode Mantel-Haenszel, dan metode Peto (Borenstein, 2009). Berdasarkan latar belakang pada bab I, pada skripsi ini hanya akan dibahas metode Inverse Variance dan Peto.

5.1.1. Metode Inverse Variance

Metode Inverse Variance merupakan metode untuk memperoleh estimasi *effect size* gabungan dimana masing-masing *effect size* penelitian dibobot dengan satu per variansinya. Berdasarkan (3.17), estimasi *effect*

size gabungan untuk metode Inverse Variance adalah (Borenstein et al., 2009)

$$\bar{T}_{IV} = \frac{\sum_{j=1}^k w_{IV,j} T_j}{\sum_{j=1}^k w_{IV,j}} \quad (3.20)$$

Faktor pembobotan metode Inverse Variance untuk estimasi *log odds ratio* penelitian ke-j, $w_{IV,j}$ adalah

$$w_{IV,j} = \frac{1}{\hat{\sigma}^2(\ln \hat{\psi}_j)}. \quad (3.21)$$

Estimasi *log odds ratio* gabungan dengan metode Inverse Variance ($\ln \hat{\psi}_{IV}$) adalah

$$\ln \hat{\psi}_{IV} = \frac{\sum_{j=1}^k w_{IV,j} \ln \hat{\psi}_j}{\sum_{j=1}^k w_{IV,j}}. \quad (3.22)$$

Berdasarkan (3.21) dan (3.22), variansi untuk $\ln \hat{\psi}_{IV}$ adalah

$$\begin{aligned} Var(\ln \hat{\psi}_{IV}) &= var\left(\frac{\sum_{j=1}^k w_{IV,j} \ln \hat{\psi}_j}{\sum_{j=1}^k w_{IV,j}}\right) \\ &= \frac{\sum_{j=1}^k (w_{IV,j})^2 \hat{\sigma}^2(\ln \hat{\psi}_j)}{(\sum_{j=1}^k w_{IV,j})^2} \\ &= \frac{\sum_{j=1}^k \left(\frac{1}{\hat{\sigma}^2(\ln \hat{\psi}_j)}\right)^2 \hat{\sigma}^2(\ln \hat{\psi}_j)}{\left(\sum_{j=1}^k \frac{1}{\hat{\sigma}^2(\ln \hat{\psi}_j)}\right)^2} \\ \hat{\sigma}^2(\ln \hat{\psi}_{IV}) &= \frac{1}{\sum_{j=1}^k \frac{1}{\hat{\sigma}^2(\ln \hat{\psi}_j)}} \end{aligned} \quad (3.23)$$

Jadi, estimasi standar eror dari $\ln \hat{\psi}_{IV}$ adalah

$$\hat{\sigma}(\ln \hat{\psi}_{IV}) = \frac{1}{\sqrt{\sum_{j=1}^k w_{IV,j}}} . \quad (3.24)$$

Berdasarkan (3.9), interval kepercayaan $(1-\alpha)100\%$ untuk estimasi *odds ratio* gabungan dengan metode Inverse Variance, $\hat{\psi}_{IV}$ adalah

$$\left\{ \exp \left(\ln \hat{\psi}_{IV} \pm Z_{\frac{\alpha}{2}} \hat{\sigma}(\ln \hat{\psi}_{IV}) \right) \right\} \quad (3.25)$$

5.1.2. Metode Peto

Metode Peto sering digunakan untuk mengestimasi *odds ratio* gabungan untuk meta analisis dari uji klinik (Yusuf et al., 1985). Metode ini dinyatakan sebagai perbedaan diantara perhitungan yang diamati (*observed*) dan yang diharapkan (*expected*) untuk mengestimasi *log odds ratio* gabungannya.

Estimasi *log odds ratio* penelitian ke- j dengan metode Peto didefinisikan sebagai (Borenstein et al., 2009)

$$\ln \hat{\psi}_{peto\ j} = \frac{O_j - E_j}{V_j} \quad (3.26)$$

dengan O_j adalah nilai pengamatan, E_j adalah nilai ekspektasi kejadian pada grup eksperimen, dan V_j adalah variansi hipergeometrik dari O_j ($j = 1, 2, \dots, k$). Berdasarkan tabel 3.1, maka $O_j = a_j$. Misalkan a_j merupakan banyaknya kejadian sukses pada grup eksperimen, n_{1j} merupakan ukuran sampel pada grup eksperimen, m_{1j} merupakan banyaknya kejadian sukses dalam populasi berukuran n_j , maka

$$E_j = E[O_j] = E[a_j] = n_{1j} \left(\frac{m_{1j}}{n_j} \right) = \frac{(a_j + b_j)(a_j + c_j)}{n_j}, \quad (3.27)$$

dan

$$\begin{aligned}
V_j &= Var[O_j] = Var[a_j] = n_{1j} \left(\frac{m_{1j}}{n_j} \right) \left(1 - \frac{m_{1j}}{n_j} \right) \left(\frac{n_j - n_{1j}}{n_j - 1} \right) \\
Var[a_j] &= n_{1j} \left(\frac{m_{1j}}{n_j} \right) \left(\frac{n_j - m_{1j}}{n_j} \right) \left(\frac{n_j - n_{1j}}{n_j - 1} \right) \\
&= \frac{(a_j + b_j)(a_j + c_j)}{n_j} \times \left(\frac{(a_j + b_j + c_j + d_j) - (a_j + c_j)}{n_j} \right) \\
&\quad \times \left(\frac{(a_j + b_j + c_j + d_j) - (a_j + b_j)}{n_j - 1} \right) \\
V_j &= \frac{(a_j + b_j)(c_j + d_j)(a_j + c_j)(b_j + d_j)}{n_j^2(n_j - 1)} \tag{3.28}
\end{aligned}$$

dengan $n_j = a_j + b_j + c_j + d_j$.

Variansi asimtotis dari $\ln \hat{\psi}_{peto, j}$ adalah

$$\hat{\sigma}^2(\ln \hat{\psi}_{peto, j}) = \frac{1}{V_j}, \tag{3.29}$$

sehingga *standar error* asimtotis dari $\ln \hat{\psi}_{peto, j}$ adalah

$$\hat{\sigma}(\ln \hat{\psi}_{peto, j}) = \sqrt{\frac{1}{V_j}}. \tag{3.30}$$

Faktor pembobotan untuk metode peto didefinisikan dengan

$$w_j = V_j \tag{3.31}$$

Estimasi *log odds ratio* gabungan dengan metode Peto didefinisikan sebagai (Borenstein et al., 2009)

$$\ln \hat{\psi}_{peto} = \frac{\sum_{j=1}^k w_j \ln \hat{\psi}_{peto, j}}{\sum_{j=1}^k w_j}. \tag{3.32}$$

Substitusi persamaan (3.26) dan (3.31) ke persamaan (3.32), maka estimasi *log odds ratio* gabungan dengan metode Peto dapat ditulis

$$\begin{aligned}
 \ln \hat{\psi}_{peto} &= \frac{\sum_{j=1}^k w_j \ln \hat{\psi}_{peto, j}}{\sum_{j=1}^k w_j} \\
 &= \frac{\sum_{j=1}^k V_j \frac{O_j - E_j}{V_j}}{\sum_{i=1}^k V_i} \\
 &= \frac{\sum_{j=1}^k O_j - E_j}{\sum_{j=1}^k V_j} \tag{3.33}
 \end{aligned}$$

Berdasarkan (3.33), estimasi *odds ratio* gabungan dengan metode Peto adalah

$$\hat{\psi}_{peto} = \exp \left(\frac{\sum_{j=1}^k O_j - E_j}{\sum_{j=1}^k V_j} \right). \tag{3.34}$$

Variansi dari $\ln \hat{\psi}_{peto}$ adalah

$$\begin{aligned}
 Var(\ln \hat{\psi}_{peto}) &= Var \left(\frac{\sum_{j=1}^k w_j \ln \hat{\psi}_{peto, j}}{\sum_{j=1}^k w_j} \right) \\
 &= \frac{\sum_{j=1}^k w_j^2 (\hat{\sigma}^2(\ln \hat{\psi}_{peto, j}))}{(\sum_{j=1}^k w_j)^2} \\
 &= \frac{\sum_{j=1}^k V_j^2 \left(\frac{1}{V_j} \right)}{(\sum_{j=1}^k V_j)^2} \\
 \hat{\sigma}^2(\ln \hat{\psi}_{peto}) &= \frac{1}{\sum_{j=1}^k V_j}, \tag{3.35}
 \end{aligned}$$

sehingga *standar error* asimtotis untuk $\ln \hat{\psi}_{peto}$ adalah

$$\hat{\sigma}(\ln \hat{\psi}_{peto}) = \sqrt{\frac{1}{\sum_{j=1}^k w_j}} = \sqrt{\frac{1}{\sum_{j=1}^k V_j}} \tag{3.36}$$

Interval kepercayaan untuk $(\hat{\psi}_{peto})$ adalah

$$\left\{ \exp \left(\ln \hat{\psi}_{peto} \pm Z_{\frac{\alpha}{2}} \hat{\sigma}(\ln \hat{\psi}_{peto}) \right) \right\} \quad (3.37)$$

5.2. Random-Effect Model

Random-Effect Model mengasumsikan bahwa penelitian-penelitian yang diamati dalam meta analisis merupakan sampel random/acak dari populasi. Model ini memungkinkan terlibatnya komponen variansi antar penelitian (*between-study*) dan komponen variansi dalam penelitian (*within-study*) dalam *effect size* dan signifikansi statistik. *Random-effect model* biasanya digunakan jika pada uji homogenitas telah mengindikasikan variansi *between-studies* lebih dari yang diharapkan dikarenakan *sampling error*.

Parameter *effect size* θ_{ij} ($j = 1, 2, \dots, k$ dan $i = 1, 2, \dots, p$) dalam *Random-effect model* tidak sama antara penelitian satu dengan yang lain, diperlakukan secara acak dan mempunyai distribusi masing-masing. Secara matematis ditulis dengan (Borenstein et al., 2009)

$$\theta_{ij} = \mu + u_{ij} \quad (3.38)$$

dimana u_{ij} = error yang berdistribusi normal acak dengan *mean* 0 dan variansi τ^2 [$u_{ij} \sim N(0, \tau^2)$]. Parameter τ^2 disebut sebagai komponen variansi *between-study*, yang menjelaskan kuantitas variasi diantara penelitian.

Effect size grup ke-i penelitian ke-j untuk *random-effect model* ditulis dengan (Borenstein et al., 2009)

$$T_{ij} = \theta_{ij} + \varepsilon_{ij} = \mu + u_{ij} + \varepsilon_{ij} \quad (3.39)$$

dimana ε_{ij} adalah *sampling error* dari T_{ij} sebagai estimasi dari θ_{ij} yang mempunyai *mean* μ dan variansi $\sigma^2(T_{ij})$, sedangkan u_{ij} adalah eror dari θ_{ij} sebagai estimasi dari μ . Perhitungan T_{ij} melibatkan variansi dalam penelitian (*within-study variance*), $\sigma^2(T_{ij})$, dan variansi antar penelitian (*between-study variance*), τ^2 . Oleh karena itu, estimasi *effect size* T_{ij} berdistribusi normal dengan *mean* μ dan variansi $\sigma^2(T_{ij}) + \tau^2$ [$T_i \sim N(\mu, \sigma_i^2 + \tau^2)$]. Variansi untuk T_{ij} adalah

$$v_{ij}^* = \sigma^2(T_{ij}) + \tau^2 \quad (3.40)$$

Seperti pada *fixed effect model*, pencocokan model *effect size* dari serangkaian penelitian dengan satu dimensi untuk *random effect model* dapat dilakukan dengan mengabaikan grup atau pengelompokan. Metode estimasi untuk *random-effect model* biasa disebut dengan metode DerSimonian Laird (DerSimonian & Laird, 1986; Borenstein, 2009). Estimasi komponen variansi antar studi (*between-study variance*) dihitung berdasarkan metode DerSimonian Laird (DerSimonian & Laird, 1986; Borenstein, 2009), yaitu

$$\tau^2 = \begin{cases} \frac{Q - df}{c} & \text{jika } Q \geq df \\ 0 & \text{jika } Q < df \end{cases} \quad (3.41)$$

dengan

$$df = k - 1,$$

$$c = \sum_{j=1}^k w_j - \frac{\sum_{j=1}^k (w_j)^2}{\sum_{j=1}^k w_j} \quad (3.42)$$

dan

$$Q = \sum_{j=1}^k w_j T_j^2 - \frac{(\sum_{j=1}^k w_j T_j)^2}{\sum_{j=1}^k w_j} \quad (3.43)$$

dimana

df = derajat bebas

k = ukuran sampel (jumlah penelitian yang diamati dalam meta analisis)

w_j = faktor pembobotan untuk penelitian ke-j

Q = statistik uji untuk uji homogenitas yang diperoleh berdasarkan metode Inverse Variance (Q_{IV}), Mantel Haenszel (Q_{MH}), atau Peto (Q_{peto}).

Pada model ini, faktor pembobotan untuk penelitian ke-j didefinisikan sebagai (Borenstein et al., 2009)

$$w_j^* = \frac{1}{(\sigma^2(T_j) + \tau^2)}. \quad (3.44)$$

Estimasi *effect size* gabungan untuk *random-effects model* dengan metode DerSimonian Laird adalah (Borenstein et al., 2009)

$$\bar{T}_{DL} = \frac{\sum_{j=1}^k w_j^* T_j}{\sum_{j=1}^k w_j^*}. \quad (3.45)$$

Berdasarkan (3.44) dan (3.45), estimasi gabungan dari *log odds ratio* dengan metode Dersimonian Laird, $\ln \hat{\psi}_{DL}$ adalah

$$\ln \hat{\psi}_{DL} = \frac{\sum_{j=1}^k w_j^* \ln \hat{\psi}_j}{\sum_{j=1}^k w_j^*}. \quad (3.46)$$

Variansi dari estimasi *odds ratio* gabungan dengan metode DerSimonian Laird, $\hat{\sigma}^2(\ln \hat{\psi}_{DL})$, adalah kebalikan dari jumlah bobot dari *random-effect*, yaitu

$$\hat{\sigma}^2(\ln \hat{\psi}_{DL}) = \frac{1}{\sum_{j=1}^k w_j^*} \quad (3.47)$$

Standar error dari $\ln \hat{\psi}_{DL}$ adalah

$$\hat{\sigma}(\ln \hat{\psi}_{DL}) = \frac{1}{\sqrt{\sum_{j=1}^k w_j^*}} \quad (3.48)$$

Interval kepercayaan $(1-\alpha)100\%$ untuk *odds ratio* metode DerSimonian Laird ($\hat{\psi}_{DL}$) adalah

$$\left\{ \exp \left(\ln \hat{\psi}_{DL} \pm Z_{\frac{\alpha}{2}} \hat{\sigma}(\ln \hat{\psi}_{DL}) \right) \right\} \quad (3.49)$$

6. Uji Hipotesis Untuk *Effect Size*

Uji hipotesis dilakukan untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan antara grup eksperimen dan grup kontrol atau untuk mengetahui ada tidaknya pengaruh perlakuan terhadap penelitian. Adapun langkah-langkah uji hipotesis adalah sebagai berikut:

a. Hipotesis

$H_0 : \theta = 0$, θ adalah *effect size* umum.

$H_1 : \theta \neq 0$

b. Taraf signifikansi : α

c. Statistik uji

$$Z_{hit} = \frac{\bar{T}}{\hat{\sigma}(\bar{T})} \quad (3.50)$$

dengan \bar{T} adalah estimasi *effect size* gabungan dan $\hat{\sigma}(\bar{T})$ adalah estimasi *standar error* dari estimasi *effect size* gabungan. Nilai \bar{T} dan $\hat{\sigma}(\bar{T})$ disesuaikan dengan metode meta analisis yang digunakan, yaitu metode Inverse varians, Mantel Haenszel, Peto atau DerSimonian Laird.

d. Daerah kritis

H_0 ditolak jika $Z_{hit} < -Z_{\alpha/2}$ atau $Z_{hit} > Z_{\alpha/2}$ atau $p\text{-value} \leq \alpha$

e. Kesimpulan

7. Identifikasi dan Mengukur Heterogenitas

Identifikasi heterogenitas dilakukan untuk melihat variabilitas yang ada, sehingga dapat mengetahui model yang cocok untuk dapat diterapkan dalam meta analisis. Identifikasi heterogenitas dapat dilakukan dengan menggunakan Uji homogenitas Cochran Q . Di samping itu, untuk menghitung besarnya heterogenitas di antara sejumlah *effect size* dapat digunakan statistik uji I^2 .

7.1. Uji homogenitas Cochran Q

Uji homogenitas dilakukan untuk menguji asumsi apakah rata-rata *effect size* semua populasi sama atau tidak. Adapun langkah-langkah dalam uji homogenitas ini adalah

a. Hipotesis

$$H_0 : \theta_1 = \theta_2 = \dots = \theta_k$$

$$H_1 : \exists \theta_i \neq \theta_j, i, j = 1, 2, \dots, k$$

b. Taraf signifikansi : α

c. Statistik uji

$$Q = \sum_{j=1}^k w_j (T_j - \bar{T})^2 \quad (3.51)$$

d. Daerah kritis

H_0 ditolak jika $Q > \chi^2_{(\alpha, k-1)}$

Perhitungan nilai Q berdasarkan pada metode Inverse-Varians, mantel-Haenszel, Peto, atau DerSimonian Laird.

Perhitungan nilai statistik uji Q dengan menggunakan metode Inverse Variance, Q_{IV} adalah

$$\begin{aligned} Q_{IV} &= \sum_{j=1}^k w_j (T_j - \bar{T}_{IV})^2 \\ &= \sum_{j=1}^k w_j (T_j^2 - 2T_j \bar{T}_{IV} + \bar{T}_{IV}^2) \\ &= \sum_{j=1}^k w_j T_j^2 - 2\bar{T}_{IV} \sum_{j=1}^k w_j T_j + \bar{T}_{IV}^2 \sum_{j=1}^k w_j \end{aligned} \quad (3.52)$$

Substitusikan (3.20) ke (3.52), sehingga diperoleh

$$Q_{IV} = \sum_{j=1}^k w_j T_j^2 - 2 \frac{\sum w_{IV,j} T_j}{\sum w_{IV,j}} \sum_{j=1}^k w_j T_j + \left(\frac{\sum w_{IV,j} T_j}{\sum w_{IV,j}} \right)^2 \sum_{j=1}^k w_j$$

Karena menggunakan metode Inverse Variance, maka $w_j = w_{IV,j}$ (persamaan (3.21)), sehingga diperoleh

$$\begin{aligned} Q_{IV} &= \sum_{j=1}^k w_j T_j^2 - 2 \frac{\sum w_j T_j}{\sum w_j} \sum_{j=1}^k w_j T_j + \left(\frac{\sum w_j T_j}{\sum w_j} \right)^2 \sum_{j=1}^k w_j \\ &= \sum_{j=1}^k w_j T_j^2 - 2 \frac{(\sum w_j T_j)^2}{\sum w_j} + \left(\frac{\sum w_j T_j}{\sum w_j} \right)^2 \sum_{j=1}^k w_j \end{aligned}$$

$$= \sum_{j=1}^k w_j T_j^2 - \frac{(\sum w_j T_j)^2}{\sum w_j} \quad (3.53)$$

Persamaan (3.53) mengikuti distribusi *Chi-squared* dengan α dan derajat bebas $k - 1$ ($Q_{IV} \sim \chi^2_{(\alpha, k-1)}$). Untuk perhitungan nilai statistik uji Q dengan Peto, dan DerSimonian Laird (Q_{Peto} , dan Q_{DL}) analog dari perhitungan nilai statistik uji Q_{IV} dengan menggunakan masing-masing faktor pembobotan, w_j , pada (3.31), dan (3.44).

7.2. Menghitung I^2

Statistik I^2 dedefinisikan dengan (Higgins et al., 2003)

$$I^2 = \begin{cases} \frac{Q - (k - 1)}{Q} \times 100\% & \text{jika } Q > k - 1 \\ 0 & \text{jika } Q \leq k - 1 \end{cases} \quad (3.54)$$

Interpretasi I^2 bergantung pada besar kecilnya nilai I^2 itu sendiri, yang diklasifikasikan sebagai berikut

- $I^2 = 0\%$ sampai dengan 25% , artinya heterogenitas rendah
- $I^2 = 26\%$ sampai dengan 50% , artinya heterogenitas sedang
- $I^2 = 51\%$ sampai dengan 75% , artinya heterogenitas cukup tinggi
- $I^2 = 76\%$ sampai dengan 100% , artinya heterogenitas sangat tinggi.

8. Analisis Variabel Moderator atau Analisis Subgrup

Variabel moderator adalah variabel yang bersifat memperkuat atau memperlemah pengaruh variabel independen terhadap variabel terikat. Dalam meta analisis, analisis variabel moderator ini disebut juga sebagai analisis subgrup. Analisis subgrup dilakukan jika pada model teridentifikasi adanya heterogenitas. Penelitian-penelitian dikelompokkan berdasarkan variabel

moderator yang diprediksi atau berdasarkan ciri-ciri tertentu. Misalkan, pengelompokan berdasarkan jenis kelamin, umur, lama *follow-up* dan lain-lain.

Terdapat tiga metode perhitungan dalam analisis subgrup, yaitu *Z-test*, *Q-test* berdasarkan pada analisis variansi, dan *Q-test* untuk uji homogenitas dalam meta analisis dari dua subgroup atau lebih (Borenstein et al. et al., 2009). Pada skripsi ini, analisis subgrup dilakukan dengan metode *Q-test* berdasarkan pada analisis variansi. Uji hipotesis dalam metode ini dilakukan berdasarkan statistik *Q* yang diasumsikan mengikuti distribusi *Chi-squared*.

Heterogenitas total dari seluruh penelitian jika penelitian-penelitian tersebut tidak dikelompokkan adalah (Borenstein et al., 2009)

$$Q_T = \sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^{m_i} w_{ij} (T_{ij} - \bar{T})^2 \quad (3.55)$$

Misalkan terdapat p grup dari beberapa penelitian, dan terdapat m_i penelitian dalam grup ke- i , maka $k = m_1 + m_2 + \dots + m_p$ merupakan jumlah total penelitian. Nilai statistik uji homogenitas *within-group*

$$Q_w = \sum_{i=1}^p Q_i \quad (3.56)$$

dengan

$$Q_i = \sum_{j=1}^{m_i} w_{ij} (T_{ij} - T_i)^2 \quad (3.57)$$

dimana k adalah jumlah penelitian yang masuk grup ke- i , T_{ij} adalah *effect size* penelitian ke- j pada grup ke- i , dan T_i adalah *effect size* gabungan pada grup ke- i . Q_w adalah nilai statistik uji homogenitas *within-group* dan Q_i adalah nilai

statistik uji homogenitas *effect size* dari sekumpulan penelitian dalam grup ke- i . Q_w mengikuti distribusi *chi-squared* dengan α derajat bebas $(k-p)$. Berdasarkan (3.56) dan (3.57), nilai statistik uji homogenitas *within-group* (Q_w) dapat ditulis

$$Q_w = \sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^{m_i} w_{ij} (T_{ij} - T_{i\cdot})^2 \quad (3.58)$$

Analog dengan ANOVA satu arah, heterogenitas total (Q_T) dapat dibagi menjadi dua bagian, yaitu variabilitas yang dapat dijelaskan oleh variabel moderator (Q_w) dan variabilitas yang tidak dapat dijelaskan oleh variabel moderator (Q_B), secara matematis ditulis (Borenstein et al., 2009)

$$Q_T = Q_B + Q_w \quad (3.59)$$

$$\sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^{m_i} w_{ij} (T_{ij} - \bar{T})^2 = \sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^{m_i} w_{ij} (T_{i\cdot} - \bar{T})^2 + \sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^{m_i} w_{ij} (T_{ij} - T_{i\cdot})^2 \quad (3.60)$$

Jadi, uji homogenitas *between-group* (Q_B) adalah perbedaan diantara Q total (Q_T) dengan Q *within-group* (Q_w), diformulasikan dengan (Borenstein et al., 2009)

$$Q_B = \sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^{m_i} w_{ij} (T_{i\cdot} - \bar{T})^2 \quad (3.61)$$

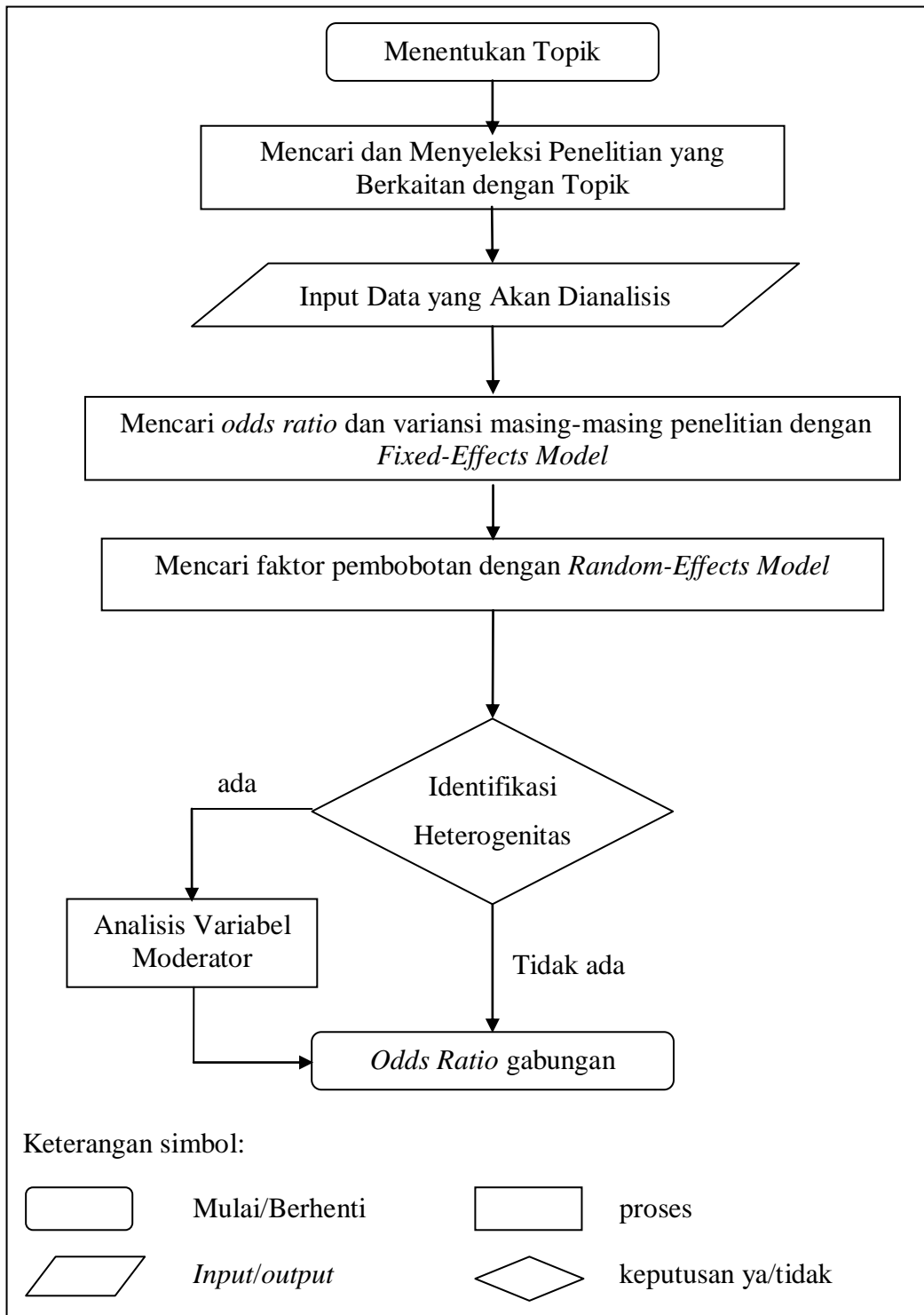
dimana Q_B mengikuti distribusi *chi-squared* dengan α derajat bebas $p-1$.

Analog dari analisis variansi satu arah, maka tabel analisis variabel moderator adalah

Tabel 3.2 Tabel Analisis Variabel Moderator Analog dari ANOVA Satu Arah

Sumber Variansi	Derajat Bebas (db)	Jumlah Kuadrat (JK)
<i>(between group)</i>	$p - 1$	$Q_B = \sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^{m_i} w_{ij} (T_{i\cdot} - \bar{T})^2$
<i>(within group)</i>	$\sum m_i - p$ $= k - p$	$Q_w = \sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^{m_i} w_{ij} (T_{ij} - T_{i\cdot})^2$
Total	$\sum m_i - 1$ $= k - 1$	$Q_T = \sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^{m_i} w_{ij} (T_{ij} - \bar{T})^2$

Secara ringkas, langkah – langkah dalam meta analisis dengan *random-effects model* dan *effect size odds ratio* dapat disajikan dengan diagram alur pada gambar 3.1 sebagai berikut:



Gambar 3.1 Diagram Alur Meta Analisis dengan *Effect Size Odds Ratio*

Keterangan per tahapan:

1. Menentukan topik.

Menentukan topik penelitian untuk dianalisis menggunakan meta analisis.

Mempelajari topik tentang β -blockers dan kasus kejadian gagal jantung.

2. Mengumpulkan dan menyeleksi penelitian yang berkaitan dengan topik.

Mencari dan mengumpulkan penelitian-penelitian yang berkaitan dengan topik (*manual* atau *internet searching*). Menyeleksi penelitian-penelitian tersebut berdasarkan kriteria yang telah diinginkan.

3. Input data yang akan dianalisis.

Identifikasi nama peneliti, tahun peneliti, ukuran sampel dalam penelitian tersebut ($a_j, b_j, c_j, d_j, n_{1j}, n_{2j}, n_j$).

4. Mencari *odds ratio* dan variansi masing-masing penelitian dengan *Fixed-Effects Models*

Mencari $\hat{\psi}_j, \ln \hat{\psi}_j, \hat{\sigma}^2(\ln \hat{\psi}_j)$, dan w_j dengan menggunakan metode Inverse Variance, Mantel-Haenszel, atau Peto.

5. Mencari faktor pembobotan dengan *Random-Effects Model*

Mencari nilai τ^2 dan w_j^* dengan metode DerSimonian Laird. Nilai τ^2 bergantung pada nilai Q dari *fixed-effects model*.

6. Identifikasi heterogenitas

Uji homogenitas *effect size odds ratio* dengan menggunakan statistik uji Q, yaitu Q_{IV}, Q_{MH}, Q_{peto} , atau Q_{DL} .

7. Analisis Variabel Moderator.

Mengelompokkan beberapa penelitian ke dalam dua atau lebih kategori.

Mencari nilai jumlah kuadrat terbobot *within-group* (Q_w), kemudian mencari jumlah kuadrat terbobot *between-group* (Q_B).

8. Mencari *Odds ratio* gabungan.

Mencari nilai $\hat{\psi}_{IV}$, $\hat{\psi}_{MH}$, $\hat{\psi}_{peto}$, atau $\hat{\psi}_{DL}$.

B. Penerapan Meta Analisis

Penyakit gagal jantung (*heart failure*) merupakan penyakit yang membutuhkan perhatian besar sampai saat ini, baik di negara maju maupun negara berkembang. Perkembangan populasi manusia yang menderita gagal jantung semakin bertambah setiap tahunnya seiring dengan perkembangan populasi manusia lanjut usia. Gagal jantung merupakan penyakit yang berisiko menyebabkan kematian. Gagal jantung muncul pada 1-2% individu dengan usia 50-59 tahun dan meningkat sampai 10% pada individu dengan usia diatas 75 tahun. Kurang lebih 80% dari semua kasus gagal jantung muncul pada pasien dengan usia diatas 65 tahun (Braunwald, 2005).

Salah satu pengobatan untuk pasien gagal jantung adalah pemberian terapi β -blockers. Peran β -blockers telah berubah secara dramatis dalam pengelolaan gagal jantung. Beberapa referensi tentang gagal jantung, salah satunya Lechat (2004) dalam jurnalnya mengatakan bahwa sebelumnya β -blockers kontraindikasi pada pasien gagal jantung, karena pengaruh inotropik negatif dari β -blockers akan menurunkan fungsi ventrikel kiri dan dapat memperburuk perkembangan penyakit gagal jantung. Akan tetapi, pada akhir tahun 1990-an tiga uji klinis *placebo controlled* menunjukkan bahwa β -blockers mampu menurunkan risiko kematian pada pasien gagal jantung (Lechat, 2004).

β -blockers bersifat antagonis pada pengaruh stimulasi saraf simpatik atau sirkulasi katekolamin pada β -adrenoseptor yang secara luas didistribusikan ke

seluruh tubuh. Reseptor ini diklasifikasikan menjadi reseptor β -1 dan β -2. Reseptor β -1 terdapat pada jantung dan ginjal, sedangkan reseptor β -2 terdapat di paru-paru, pembuluh darah perifer, dan otot rangka. Stimulasi reseptor beta pada otak dan perifer akan memacu pelepasan neurotransmitter yang meningkatkan aktivitas sistem saraf simpatik. Stimulasi reseptor beta-1 pada nodus sino-atrial dan miokardial meningkatkan denyut jantung dan kekuatan kontraksi. Stimulasi reseptor beta pada ginjal akan menyebabkan pelepasan rennin, meningkatkan aktivitas sistem rennin-angiotensin-aldosteron. Efek akhirnya adalah peningkatan *cardiac output*, peningkatan tahanan perifer dan peningkatan sodium. Terapi menggunakan β -blockers akan menentang semua pengaruh tersebut sehingga terjadi penurunan tekanan darah (Beth Gormer, 2007).

Terdapat banyak penelitian-penelitian yang berkaitan dengan pengujian β -blocker. Sebagai contoh, jika dilakukan pencarian melalui internet pada situs-situs *online* jurnal kesehatan akan terdapat lebih dari 60 referensi/literatur yang berkaitan dengan β -blocker dan gagal jantung dengan berbagai macam hasil penelitian baik yang berpengaruh positif maupun negative terhadap kelangsungan hidup pasien gagal jantung. Berdasarkan prevalensi kejadian gagal jantung yang terus meningkat seiring dengan meningkatnya populasi lanjut usia dan keberagaman hasil penelitian mengenai pengaruh terapi β -blockers pada pasien gagal jantung, penerapan meta analisis dilakukan untuk mengetahui dan mengevaluasi pengaruh obat terapi β -blocker bagi

kelangsungan hidup pasien gagal jantung, yaitu apakah *β-blockers* mampu mengurangi risiko kematian atau tidak pada pasien gagal jantung.

Ukuran *outcome* yang digunakan dalam meta analisis ini adalah kejadian kematian akibat penyakit jantung selama masa *follow up*. Kejadian kematian ini dilihat dari kejadian *sudden cardiac death* (SCD), *cardiovascular death* (CVD), dan *all cause mortality* (M).

1. Strategi Pencarian dan Pemilihan Penelitian

a. Strategi Pencarian Penelitian

Pencarian penelitian dilakukan melalui internet. Berbagai situs kesehatan dapat digunakan untuk pencarian penelitian, seperti Cochrane Library (Borenstein et al. et al., 2009), PUBMED, Cochrane Library dan Embase (Cuijpers et al., 2010), Medline/Pubmed, CINAHL, dan Embase (Chatterjee S. et al., 2013), Medline dan Cochrane library (Alghobari et al., 2013) dan sebagainya. Oleh karena itu, dari berbagai situs kesehatan yang ada, pencarian data untuk meta analisis dalam skripsi ini diperoleh melalui situs-situs kesehatan sebagai berikut:

- i. PUBMED dengan alamat <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
- ii. JAMA dengan alamat <http://jama.ama-assn.org>,
- iii. The New England Journal of Medicine dengan alamat <http://www.nejm.org>,
- iv. Cochrane Library dengan alamat <http://www.thecochranelibrary.com>.

Kata kunci yang digunakan dalam pencarian adalah “beta-blocker, heart failure, sudden cardiac death, cardiovascular death, mortality”.

b. Kriteria Pemilihan Penelitian

Pencarian penelitian dibatasi untuk penelitian manusia, uji klinik, dan *controlled or randomized trials*. Selain itu, pencarian penelitian dibatasi dari tahun 1985 sampai dengan Mei 2014. Kriteria pemilihan penelitian dalam skripsi ini antara lain :

- i. Penelitian individu membandingkan antara grup eksperimen dan grup kontrol
- ii. Penelitian individu tidak membandingkan dua jenis *β -blockers* atau satu jenis *β -blockers* dengan dosis berbeda. Akan tetapi, membandingkan antara grup *β -blockers* dengan placebo.
- iii. Terapi dilakukan pada pasien yang didiagnosa mengalami gangguan fungsi jantung/gagal jantung
- iv. Memuat ukuran sampel, seperti ukuran sampel pada grup eksperimen atau *treatment* (n_t), ukuran sampel pada grup kontrol/placebo (n_c).
- v. Memuat karakteristik penelitian seperti umur peserta dan lama *follow up*. *Follow up* merupakan tindakan melakukan kontak dengan pasien atau pengasuh pasien pada tanggal atau bulan yang ditentukan untuk memeriksa kemajuan pasien mengenai perubahan atau tindakan yang terjadi pada pertemuan atau kontak terakhir dengan pasien. *Follow up* dapat digunakan untuk pemantauan kesehatan seperti tekanan darah, mengkonfirmasi kedisiplinan pengobatan, memeriksa tindak lanjut atas arahan, pelaporan hasil laboratorium (Morrison-Saunders, Marshall and Arts 2007).

- vi. Menampilkan *outcome* penelitian yang berkaitan dengan kejadian selama *follow up*, yaitu frekuensi kejadian kematian pada masing-masing grup eksperimen dan kontrol (a_j , c_j).

Setelah melakukan pencarian referensi/literatur penelitian melalui internet, diperoleh 62 penelitian. Namun, 29 penelitian harus dikeluarkan karena duplikasi dan tidak memenuhi kriteria pemilihan penelitian (lampiran 1). Berikut adalah tabel yang merangkum karakteristik masing-masing penelitian yang diikutsertakan dalam analisis:

Tabel 3.3 Karakteristik Penelitian Pengaruh β -Blocker

Percobaan / Penelitian	Tahun	Obat	Rata-rata <i>follow up</i> (bulan)	Rata-rata Umur (tahun)	<i>Outcome</i>	Jumlah Pasien	
						nt	nc
Hjalmarson et al.	1981	Metoprolol	24	56	M	698	697
Norwegian	1981	Timolol	17	60,8	M	945	939
Hansteen V. et al.	1982	propranolol	12	58	SCD, CVD, M	278	282
Engleimeir et al.	1985	Metoprolol	12	50	SCD, CVD, M	9	16
BHAT	1986	propranolol	25	55	SCD, CVD, M	1916	1921
Wisnibaugh et al.	1993	Nebivolol	3	50	SCD, CVD, M	11	13
MDC	1993	Metoprolol	18	49	SCD, CVD, M	194	189
Bristow et al	1994	Bucindolol	3	55	SCD, CVD, M	105	34
CIBIS	1994	bisoprolol	23	60	SCD, CVD, M	320	321
Fisher et al.	1994	metoprolol	6	63	SCD, CVD, M	25	25
Krum et al.	1995	carvedilol	4	55	SCD, CVD, M	33	16
Olsen et al.	1995	carvedilol	4	52	SCD, CVD, M	36	24

Percobaan / Penelitian	Tahun	Obat	Rata-rata <i>follow up</i> (bulan)	Rata-rata Umur (tahun)	Outcome	Jumlah Pasien	
						nt	nc
MOCHA	1996	carvedilol	6	60	SCD, CVD, M	261	84
Colucci et al.	1996	carvedilol	15	54	SCD, CVD, M	232	134
Packer et al.	1996	carvedilol	6	58	SCD, CVD, M	696	398
PRECISE	1996	carvedilol	6	59	M	133	145
Lopressor	1987	metoprolol	18	58	SCD,CVD ,M	1195	1200
Basu et al.	1997	carvedilol	6	60	SCD,CVD	77	74
ANZ	1997	carvedilol	19	67	SCD, CVD, M	207	208
Uhlir et al.	1997	nebivelol	3.5	56	SCD, CVD, M	62	28
Cohn et al.	1997	carvedilol	6	60	M	70	35
CIBIS II	1999	bisoprolol	15	61	SCD, CVD, M	1327	1320
Merit-HF	1999	metoprolol	12	64	SCD, CVD, M	1990	2001
CELICARD	2000	celiprolol	12	57	SCD, CVD, M	62	62
RESOLVD	2000	metoprolol	6	62	SCD, M	214	212
Sturm et al.	2000	atenolol	24	62	SCD, CVD, M	51	49
CAPRICORN	2001	carvedilol	15,6	63	SCD, CVD, M	975	984
BEST	2001	bucindolol	24	60	SCD, CVD, M	1354	1354
COPERNICUS	2002	carvedilol	10,4	63,3	SCD,M	1156	1133
de milliano et al.	2002	metoprolol	6	65	SCD, CVD, M	43	11
CHRISTMAS	2003	carvedilol	6	62	M	193	194
SENIORS	2005	nebivelol	21	76	SCD, CVD, M	1067	1061
ENECa	2005	nebivelol	12	72	M	134	126

Semua percobaan yang diikutsertakan dalam meta analisis ini adalah *placebo controlled*, artinya semua jenis β -blocker dibandingkan dengan terapi standar

placebo. Jumlah pasien yang masuk dalam grup eksperimen adalah 16.069 pasien dan jumlah pasien yang masuk dalam grup kontrol adalah 15.290 pasien, sehingga total pasien yang diikutsertakan dalam meta analisis ini adalah 31.359 pasien.

2. Effect Size Odds Ratio

2.1. Effect Size Odds Ratio Masing-Masing Penelitian

Salah satu tujuan dari meta analisis adalah untuk mengatasi ketidakpastian atau pro dan kontra beberapa hasil penelitian. Berdasarkan lampiran 2 untuk kejadian *sudden cardiac death*, pada penelitian Wisenbaugh et al., MDC, Olsen et al., dan Uhler et al. diperoleh nilai *odds ratio* lebih dari 1 ($OR > 1$), yaitu secara berturut-turut adalah 3,8571, 1,5085, 2,0704, dan 1,3902 (berdasarkan pada metode Inverse Variance). Artinya, bahwa risiko *sudden cardiac death* meningkat dari pasien gagal jantung yang mendapatkan terapi β -blockers dibandingkan dengan grup placebo/kontrol. Sedangkan dari 23 penelitian lainnya menunjukkan bahwa nilai $OR < 1$ yang mengartikan bahwa β -blockers efektif menurunkan angka *sudden cardiac death*.

Berdasarkan lampiran 3 untuk kejadian *cardiovascular death*, pada penelitian Wisenbaugh et al., MDC, Olsen et al., dan Uhler et al. diperoleh nilai *odds ratio* lebih dari 1 ($OR > 1$), yaitu secara berturut-turut adalah 3,8571, 1,5085, 2,0704, dan 1,3902. Artinya, bahwa risiko *cardiovascular death* meningkat dari pasien gagal jantung yang mendapatkan terapi β -blockers dibandingkan dengan grup placebo/kontrol. Sedangkan pada penelitian Fisher et al. diperoleh nilai $OR = 1$, yang mengartikan bahwa tidak ada perbedaan risiko antara pasien yang mendapatkan terapi β -blockers dan yang tidak.

Berdasarkan lampiran 4 untuk kejadian *mortality*, pada penelitian Wisenbaugh et al., MDC, Olsen et al., Uhlir et al., de Milliano et al., dan CHRISTMAS diperoleh nilai *odds ratio* lebih dari 1 ($OR > 1$), yaitu secara berturut-turut adalah 3,8571, 1,5085, 2,0704, 1,3902, 1,0256, dan 1,3550. Artinya, bahwa risiko *mortality* meningkat dari pasien gagal jantung yang mendapatkan terapi β -blockers dibandingkan dengan grup placebo/kontrol. Oleh karena itu, dari berbagai hasil penelitian mengenai pro dan kontra pengaruh terapi β -blockers pada pasien gagal jantung, maka penelitian-penelitian tersebut digabungkan dengan meta analisis untuk memperoleh kesimpulan secara menyeluruh.

2.2. Effect Size Odds Ratio Gabungan dari Masing-Masing Kejadian

Penelitian-penelitian yang diikutsertakan dalam meta analisis atau yang memenuhi kriteria pemilihan penelitian hanya melibatkan 9 jenis terapi β -blocker, yaitu metropolol, propranolol, nebivolol, bucindolol, bisoprolol, carvedilol, celiprolol, timolol dan atenolol. Hal ini dikarenakan adanya penelitian yang dikeluarkan ataupun keterbatasan jurnal yang ditemukan. Selain itu, tidak semua *outcome* kejadian ada dalam setiap penelitian. Oleh karena itu, penelitian-penelitian tersebut dimodelkan dengan meta analisis *random-effect model* yang mengasumsikan bahwa sampel yang digunakan dalam analisis sebagai sampel random dari populasi, sehingga nilai estimasi *effect size odds ratio* gabungan dihitung dengan metode DerSimonian Laird.

Analisis statistik dalam meta analisis meliputi *effect size odds ratio* masing-masing penelitian, *odds ratio* gabungan, interval kepercayaan, nilai τ^2 ,

w_j , w_j^* , nilai Q , dan I^2 menggunakan program R 3.1.1 dengan package meta (prosedur analisis terdapat pada lampiran). Nilai $\hat{\psi}_j$ dan w_j^* kejadian *sudden cardiac death* terdapat pada *output* R (lampiran 2), kejadian *cardiovascular death* (lampiran 3), dan kejadian *mortality* (lampiran 4).

Berdasarkan *output* R pada lampiran 2, 3 dan 4 maka nilai estimasi *odds ratio* gabungan dengan metode DesSimonian Laird, interval kepercayaan, nilai z dan p -value untuk masing-masing kejadian *outcome* diberikan pada tabel berikut:

Tabel 3.4 *Effect Size Odds Ratio* Gabungan untuk Kejadian *Sudden Cardiac Death* (SCD)

Kejadian	OR DL	Interval Kepercayaan 95%	Nilai z	p -value
Metode Inverse Variance	0,6965	[0,6287; 0,7715]	- 6,9269	< 0,0001
Metode Peto	0,6955	[0,6279; 0,7704]	-6,9576	< 0,0001

Berdasarkan *output* program R pada lampiran 2, untuk kejadian *sudden cardiac death* (SCD), dari 27 penelitian yang dianalisis, terdapat 685 kematian dari 13.618 pasien yang mendapatkan terapi β -blocker dan 925 kematian dari 12.870 pasien yang mendapatkan terapi *placebo*. Berdasarkan tabel 3.4 nilai estimasi OR DL dari metode Inverse Variance adalah 0,6965, sedangkan OR DL dari metode Peto memberikan hasil sebesar 0,6955. Karena OR DL dari kedua metode adalah kurang dari 1 ($OR\ DL < 1$), maka dapat disimpulkan bahwa kejadian yang terjadi pada grup eksperimen lebih kecil daripada grup kontrol. Artinya, β -blocker efektif menurunkan angka kematian akibat *sudden cardiac* (SCD) sebesar 30,4%.

Tabel 3.5 *Effect Size Odds Ratio* Gabungan untuk Kejadian *Cardiovascular Death* (CVD)

Kejadian	OR DL	Interval Kepercayaan 95%	Nilai z	<i>p-value</i>
Metode Inverse Variance	0,7211	[0,6527; 0,7968]	- 6,4257	< 0,0001
Metode Peto	0,7126	[0,6320; 0,8034]	-5,5367	< 0,0001

Berdasarkan *output* program R pada lampiran 3, untuk kejadian *cardiovascular death* (CVD), dari 25 penelitian yang dianalisis, terdapat 1.311 kematian dari 12.526 pasien yang mendapatkan terapi *β-blocker* dan 1.676 kematian dari 11.809 pasien yang mendapatkan terapi *placebo*. Berdasarkan tabel 3.5 nilai estimasi OR DL dari metode Inverse Variance adalah 0,7211, sedangkan OR DL dari metode Peto memberikan hasil sebesar 0,7126. Karena OR DL dari ketiga metode adalah kurang dari 1 ($OR\ DL < 1$), maka dapat disimpulkan bahwa kejadian yang terjadi pada grup eksperimen lebih kecil daripada grup kontrol. Artinya, *β-blocker* efektif menurunkan angka kematian akibat kardiovaskular (CVD) sebesar 27,8%.

Tabel 3.6 *Effect Size Odds Ratio* Gabungan untuk Kejadian *Mortality* (M)

Metode	OR DL	Interval Kepercayaan 95%	Nilai z	<i>p-value</i>
Metode Inverse Variance	0,6808	[0,6124; 0,7568]	-7,1171	< 0,0001
Metode Peto	0,6795	[0,6085; 0,7588]	-6,8621	< 0,0001

Berdasarkan *output* program R pada lampiran 3, untuk kejadian *Mortality* (M), dari 32 penelitian yang dianalisis, terdapat 1.868 kematian dari 15.992 pasien yang mendapatkan terapi *β-blocker* dan 2.466 kematian dari 15.216 pasien yang mendapatkan terapi *placebo*. Berdasarkan tabel 3.6, nilai estimasi *odds ratio* DerSimonian Laird dari metode Inverse Variance adalah 0,6808, sedangkan dari metode Peto adalah 0,6795. Karena *odds ratio* DerSimonian

Laird dari ketiga metode adalah kurang dari 1 (OR DL < 1), maka dapat disimpulkan bahwa kejadian yang terjadi pada grup eksperimen lebih kecil daripada grup kontrol. Artinya, β -blocker efektif menurunkan angka kematian total (M) sebesar 31,9%.

3. Uji Hipotesis untuk *Effect Size*

Untuk menguji *effect size* masing-masing kejadian dapat menggunakan statistik z_{hitung} dan *p-value* berdasarkan tabel 3.4, 3.5, atau 3.6.

a. Hipotesis

$H_0 : \theta = 0$ (tidak ada pengaruh pemberian terapi β -blocker terhadap kualitas hidup pasien gagal jantung)

$H_1 : \theta \neq 0$ (ada pengaruh pemberian terapi β -blocker terhadap kualitas hidup pasien gagal jantung)

b. Taraf signifikan : $\alpha = 0,05$.

c. Statistik Uji : z_{hitung}

d. Daerah Kritis

H_0 ditolak jika $Z_{hitung} < -Z_{\alpha/2} = -1,96$ atau $Z_{hitung} > Z_{\alpha/2} = 1,96$ atau $p-value < \alpha = 0,05$.

e. Kesimpulan

Berdasarkan tabl 3.3, nilai z_{hitung} untuk kejadian SCD, CVD, dan M berturut-turut adalah -6,9269, -6,4257 dan -7,1171, sedangkan nilai *p-value* untuk ketiga kejadian tersebut adalah < 0,0001. Karena pada kejadian SCD, CVD, dan M mempunyai $z_{hitung} < -1,96$ dan $p-value < 0,05$, maka dengan taraf signifikansi 0,05 dapat disimpulkan bahwa

terdapat pengaruh pemberian terapi *β-blocker* terhadap kualitas hidup pasien gagal jantung.

4. Identifikasi Heterogenitas *Effect Size* dalam Meta Analisis

Identifikasi heterogenitas dilakukan untuk mengetahui apakah *effect size* dari penelitian-penelitian yang dimodelkan dalam meta analisis homogen atau tidak, yaitu apakah *effect size* masing-masing penelitian yang digunakan dalam meta analisis sama atau tidak. Identifikasi heterogenitas ini merupakan pertimbangan bagi peneliti untuk melihat apakah model yang digunakan dalam meta analisis tersebut sesuai atau tidak. Selain itu, identifikasi juga merupakan pertimbangan untuk melakukan analisis variabel moderator. Identifikasi heterogenitas dalam meta analisis dapat dilihat menggunakan statistik Q dan I^2 .

4.1. Uji Homogenitas Cochran Q dan Menghitung I^2

a. Hipotesis

$$H_0 : \theta_1 = \theta_2 = \dots = \theta_k$$

$$H_1 : \exists \theta_i \neq \theta_j, i, j = 1, 2, \dots, k$$

b. Taraf signifikansi : $\alpha = 0,05$.

c. Statistik uji : Q_{hitung} atau *p-value*

d. Daerah kritis

$$H_0 \text{ ditolak jika } Q > \chi^2_{(\alpha, k-1)} \text{ atau } p\text{-value dari } Q < 0,05$$

4.1.1. Kejadian *Sudden Cardiac Death* (SCD)

Berdasarkan *output* R pada lampiran 2, nilai Q, *p-value* dan I^2 *effect size* kejadian *sudden cardiac death* (SCD) diberikan dalam tabel berikut:

Tabel 3.7 Identifikasi Heterogenitas Kejadian *Sudden Cardiac Death* (SCD)

Metode	Jumlah Penelitian	df	Inverse variance			τ^2	$\chi^2_{(0,05,df)}$
			Q	I ²	p-value		
Inverse Variance	27	26	21,93	0%	0,6923	0	38,885
Peto	27	26	26,19	0,7%	0,4528	0,0006	38,885

Berdasarkan tabel 3.7, nilai Q , p -value dan I^2 yang diperoleh dengan metode Inverse Variance adalah $Q = 21,93$, p -value = 0,6923 dan $I^2=0\%$, sedangkan dengan metode Peto diperoleh nilai $Q = 26,19$, p -value = 0,4528 dan $I^2=0,7\%$. Karena nilai Q dari metode Inverse Variance adalah kurang dari 38,885 ($Q=21,93 < \chi^2_{(0,05,df)}=38,885$), maka H_0 diterima. Artinya dengan taraf signifikan $\alpha=0,05$ dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat heterogenitas *effect size* dalam *random effect model*. Berdasarkan metode Peto diperoleh nilai $Q = 26,19 < \chi^2_{(0,05,26)} = 38,885$ dan p -value = 0,4528, maka H_0 diterima. Artinya, dengan taraf signifikan $\alpha=0,05$ dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat heterogenitas *effect size* dalam *random effect model*. Meskipun indeks I^2 kejadian SCD dengan metode Peto adalah 0,7% yang mengindikasikan bahwa terdapat heterogenitas yang sangat rendah, tetapi *effect size* kejadian SCD masih memenuhi asumsi homogenitas, sehingga tidak dilakukan analisis variabel moderator.

4.1.2. Kejadian *Cardiovascular Death* (CVD)

Berdasarkan *output R* pada lampiran 3, nilai Q , p -value dan I^2 *effect size* kejadian *cardiovascular death* (CVD) diberikan dalam tabel berikut:

Tabel 3.8 Identifikasi Heterogenitas Kejadian *Cardiovascular Death* (CVD)

Metode	Jumlah Study	df	Inverse variance			τ^2	$\chi^2_{(0,05,df)}$
			Q	I ²	p-value		
Inverse Variance	25	24	28,41	15,5%	0,243	0,0082	36,415
Peto	25	24	34,93	31,3%	0,0695	0,0201	36,415

Berdasarkan tabel 3.8, nilai Q , p -value dan I^2 kejadian *cardiovascular death* (CVD) yang diperoleh dengan metode Inverse Variance adalah $Q = 28,41$, p -value = 0,243 dan $I^2=15,5\%$, sedangkan dengan metode Peto diperoleh nilai $Q = 34,93$, p -value = 0,0695 dan $I^2=31,3\%$. Karena nilai Q dari metode Inverse Variance adalah kurang dari 36,415 ($Q=28,41 < \chi^2_{(0,05,24)}=36,415$), maka H_0 diterima. Artinya, dengan taraf signifikan $\alpha=0,05$ dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat heterogenitas *effect size* dalam *random effect model*. Berdasarkan metode Peto diperoleh nilai $Q = 34,93 < \chi^2_{(0,05,24)} = 36,415$ dan p -value = 0,243, maka H_0 diterima. Artinya, dengan taraf signifikan $\alpha=0,05$ dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat heterogenitas *effect size* dalam *random effect model*. Meskipun index I^2 kejadian CVD dengan metode Inverse Variance adalah 15,5% yang mengindikasikan terdapat heterogenitas rendah, serta indeks I^2 metode Peto adalah 31,3% yang mengindikasikan terdapat heterogenitas sedang, tetapi *effect size* kejadian CVD masih memenuhi asumsi homogenitas. Oleh karena itu, tidak dilakukan analisis variabel moderator.

4.1.3. Kejadian *Mortality* (M)

Berdasarkan *output* R pada lampiran 4, nilai Q , p -value dan I^2 *effect size* kejadian kematian total / *mortality* (M) diberikan dalam tabel berikut:

Tabel 3.9 Identifikasi Heterogenitas Kejadian *Mortality* (M)

Metode	Jumlah Study	df	Inverse variance			τ^2	$\chi^2_{(0,05,df)}$
			Q	I ²	p-value		
Inverse Variance	32	31	49,31	37,1%	0,0196	0,0233	43,773
Peto	32	31	53,18	41,7%	0,0079	0,0276	43,773

Berdasarkan tabel 3.9, nilai Q , p -value dan I^2 yang diperoleh dengan metode Inverse Variance adalah $Q = 49,31$, p -value = 0,0196 dan $I^2=37,1\%$, sedangkan dengan metode Peto diperoleh nilai $Q = 53,18$, p -value = 0,0079 dan $I^2=41,7\%$. Karena nilai Q dari metode Inverse Variance adalah lebih dari 43,773 ($Q=49,31 > \chi^2_{(0,05,31)}=43,773$), maka H_0 ditolak. Artinya, dengan taraf signifikan $\alpha=0,05$ dapat disimpulkan bahwa terdapat heterogenitas *effect size* dalam *random effect model*. Berdasarkan metode Peto diperoleh nilai $Q = 53,18 > \chi^2_{(0,05,31)} = 43,773$ dan p -value = 0,0079, maka H_0 ditolak. Artinya, dengan taraf signifikan $\alpha=0,05$ dapat disimpulkan bahwa terdapat heterogenitas *effect size* dalam *random effect model*.

Berdasarkan perhitungan nilai indeks I^2 pada tabel 3.9, diindikasikan terjadinya heterogenitas *effect size* yang cukup tinggi serta nilai Q yang besar menyatakan tidak terpenuhinya asumsi homogenitas. Oleh karena itu, berdasarkan pada pembahasan 5.2 dan 8, maka *random effect model* sudah sesuai untuk memodelkan kejadian ini dan perlu diteliti lebih lanjut dengan analisis variabel moderator.

5. Analisis Variabel Moderator

Pada uji homogenitas *effect size* sebelumnya menunjukkan bahwa kejadian *mortality* (M) perlu dianalisis lebih lanjut menggunakan analisis variabel moderator untuk mengetahui adanya faktor lain yang mempengaruhi

heterogenitas. Berdasarkan karakteristik penelitian individu yang dimasukkan dalam meta analisis ini, analisis variabel moderator ini akan dilakukan pada variabel lama *follow up* dan umur.

Analisis variabel moderator pada meta analisis ini merupakan analisis variabel moderator kategorik dimana variabel lama *follow up* dan umur dibagi menjadi 2 kelompok berdasarkan rata-rata kedua variabel tersebut. Berdasarkan hasil analisis menggunakan program R pada lampiran 5, maka analisis variabel moderator pada variabel lama *follow up* dengan metode Inverse Variance, dan Peto diberikan dalam tabel berikut:

Tabel 3.10 Hasil Analisis Variabel Moderator untuk Lama *Follow Up*

	Df	Inverse Variance		Peto		$\chi^2_{(0,05,df)}$
		$Q_{(DL)}$	$p-value$	$Q_{(DL)}$	$p-value$	
< 12	12	10,77	0,5491	14,08	0,2954	21,026
≥ 12	18	32,75	0,0179	32,77	0,0178	28,869
Within (W)	30	43,52	0,0526	46,85	0,0257	43,773
Between (B)	1	5,79	0,0161	6,33	0,0118	3,841
Total (T)	31	49,31	0,0196	53,18	0,0079	43,773

Berdasarkan tabel 3.10, analisis variabel moderator pada variabel lama *follow up* dengan metode Inverse Variance memberikan nilai $Q_w = 43,52 < \chi^2_{(0,05,30)} = 43,773$ atau $p-value = 0,0526 > 0,05$, maka H_0 diterima yaitu *effect size* dalam masing-masing grup adalah homogen. Nilai $Q_B = 5,79 > \chi^2_{(0,05,1)} = 3,841$ atau $p-value = 0,0161 < 0,05$, sehingga H_0 ditolak, artinya terdapat heterogenitas antar grup.

Berdasarkan tabel 3.10, analisis variabel moderator pada variabel lama *follow up* dengan metode Peto memberikan nilai $Q_w = 46,85 > \chi^2_{(0,05,30)} = 43,773$ atau $p-value = 0,0257 < 0,05$, maka H_0 ditolak yang mengartikan bahwa

terdapat heterogenitas *effect size* dalam grup. Akan tetapi, nilai $Q_B = 6,33 > \chi^2_{(0,05,1)} = 3,841$ atau $p\text{-value} = 0,0118 < 0,05$, sehingga H_0 ditolak. Artinya *effect size* diantara kedua tingkat variabel moderator adalah signifikan berbeda.

Di samping itu, berdasarkan hasil analisis menggunakan program R pada lampiran 6, hasil analisis variabel moderator pada variabel umur dengan metode Inverse Variance dan Peto diberikan dalam tabel berikut:

Tabel 3.11 Hasil Analisis Variabel Moderator untuk Umur

	Df	Inverse Variance		Peto		$\chi^2_{(0,05,df)}$
		$Q_{(DL)}$	$p\text{-value}$	$Q_{(DL)}$	$p\text{-value}$	
< 59	13	13,22	0,4311	15,79	0,2605	22,362
≥ 59	17	35,94	0,0047	37,23	0,0031	27,587
Within (W)	30	49,16	0,0146	53,02	0,0057	43,773
Between (B)	1	0,15	0,6985	0,16	0,6891	3,841
Total (T)	31	49,31	0,0196	53,18	0,0079	43,773

Berdasarkan tabel 3.11, analisis variabel moderator pada variabel umur dengan metode Inverse Variance memberikan nilai $Q_w = 49,16 > \chi^2_{(0,05,30)} = 43,773$ atau $p\text{-value} = 0,0146 < 0,05$, maka H_0 ditolak. Artinya, terdapat heterogenitas *effect size* dalam masing-masing grup. Nilai $Q_B = 0,15 < \chi^2_{(0,05,1)} = 3,841$ atau $p\text{-value} = 0,6985 > 0,05$, sehingga H_0 diterima. Artinya, tidak terdapat heterogenitas *effect size* antar grup atau *effect size* grup umur < 58 tahun tidak signifikan berbeda dengan *effect size* grup umur ≥ 58 tahun.

Sedangkan dengan metode Peto dihasilkan nilai $Q_w = 53,02 > \chi^2_{(0,05,30)} = 43,773$ atau $p\text{-value} = 0,0057 < 0,05$, maka H_0 ditolak. Artinya, terdapat heterogenitas *effect size* dalam masing-masing grup. Akan tetapi, analisis ini menghasilkan nilai $Q_B = 0,16 < \chi^2_{(0,05,1)} = 3,841$ atau $p\text{-value} = 0,6891 > 0,05$,

sehingga H_0 diterima. Artinya, *effect size* grup umur < 58 tahun tidak signifikan berbeda dengan *effect size* grup umur ≥ 58 tahun.

Berdasarkan analisis uji homogenitas *between-group* (nilai Q_B) dari kedua metode (metode Inverse Variance dan Peto) untuk variabel moderator lama *follow up* dan umur, maka dengan taraf signifikan $\alpha = 0,05$ dapat disimpulkan bahwa terdapat pengaruh variabel moderator lama *follow up* terhadap heterogenitas *effect size* dalam model meta analisis. Berdasarkan lampiran 5, berikut ini adalah *Effect size* untuk masing-masing grup lama *follow up* dengan menggunakan *random-effects model* :

Tabel 3.12 Effect Size Berdasarkan Variabel Lama Follow Up

Lama Follow Up	Inverse Variance			Peto		
	OR DL	95% CI	<i>p-value</i>	OR DL	95% CI	<i>p-value</i>
< 12 bulan	0,4715	[0,3401;0,6537]	$<0,0001$	0,4822	[0,3262;0,7130]	0,0003
≥ 12 bulan	0,7051	[0,6341;0,7841]	$<0,0001$	0,7064	[0,6361;0,7845]	$<0,0001$

Berdasarkan tabel 3.12, *odds ratio* untuk grup < 12 bulan adalah 0,4715. Artinya, terapi β -blockers efektif menurunkan angka kematian total (M) sebesar 52,8% pada pasien gagal jantung dengan lama *follow up* kurang dari 12 bulan. Di samping itu, *odds ratio* untuk grup ≥ 12 bulan adalah 0,7051. Artinya, terapi β -blockers efektif menurunkan angka kematian total (M) sebesar 29,5% pada pasien gagal jantung dengan lama *follow up* minimal 12 bulan. Berdasarkan hasil analisis dari kedua grup lama *follow up* di atas, dapat disimpulkan bahwa terapi β -blockers lebih efektif menurunkan angka kematian total pada pasien gagal jantung dengan lama *follow up* kurang dari 12 bulan, yaitu paling tidak setiap 3-12 bulan sekali.

BAB IV

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Meta analisis digunakan untuk menggabungkan berbagai hasil penelitian sejenis secara kuantitatif dengan mencari nilai *effect size* dari setiap penelitian dan kemudian digabungkan untuk mencari *effect size* gabungannya. Nilai estimasi *effect size* gabungan diperoleh berdasarkan model yang digunakan, yaitu *fixed effect model* atau *random effect model*. Berdasarkan hasil pembahasan, maka dapat diperoleh kesimpulan sebagai berikut:

1. Prosedur meta analisis dengan *random-effect model* dan *effect size odds ratio* adalah sebagai berikut:

- a. Menentukan topik.
- b. Mencari dan menyeleksi penelitian-penelitian yang berhubungan dengan topik.
- c. Input data

Mengidentifikasi ukuran sampel dari masing-masing penelitian primer yang meliputi ukuran sampel grup eksperimen (n_{ij}) dan grup kontrol (n_{cj}), serta frekuensi kejadian pada grup eksperimen (a_j) dan grup kontrol (c_j).

- d. Mencari *odds ratio*, *log odds ratio* dan variansi masing-masing penelitian dengan *fixed-effects model*, yaitu mencari $\hat{\psi}_j$, $\ln \hat{\psi}_j$, dan $\hat{\sigma}^2(\ln \hat{\psi}_j)$.
- e. Mencari faktor pembobotan masing-masing penelitian dengan *random-effects model*, w_j^* .

$$w_j^* = \frac{1}{(\hat{\sigma}^2 (\ln \hat{\psi}_j) + \tau^2)}$$

dengan

$$\tau^2 = \begin{cases} \frac{Q - df}{c} & \text{jika } Q \geq df \\ 0 & \text{jika } Q < df \end{cases}$$

f. Identifikasi Heterogenitas *effect size*.

$$Q_{DL} = \sum_{j=1}^k w_j^* (\ln \hat{\psi}_j)^2 - \frac{(\sum_{j=1}^k w_j^* (\ln \hat{\psi}_j))^2}{\sum_{j=1}^k w_j^*}$$

g. Analisis variabel moderator

$$Q_B = \sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^{m_i} w_{ij}^* (\hat{\psi}_{i\cdot} - \bar{\psi})^2$$

h. Mencari estimasi *odds ratio* gabungannya

$$\hat{\psi}_{DL} = \exp \left(\frac{\sum_{j=1}^k w_j^* \ln \hat{\psi}_j}{\sum_{j=1}^k w_j^*} \right)$$

2. Hasil Penerapan Meta Analisis

- a. Penerapan meta analisis dilakukan untuk menguji pengaruh terapi β -*blocker* pada pasien gagal jantung.
- b. Pencarian penelitian dilakukan melalui internet, yaitu melalui situs-situs kesehatan *online* seperti Cochrane Library, PUBMED, JAMA, dan The New England Journal of Medicine. Penelitian dibatasi untuk tahun 1985 sampai dengan Mei 2014, penelitian manusia, uji klinik, dan *controlled randomized trials*. Kendala yang dihadapi dalam pencarian dan penyeleksian penelitian adalah ketidaklengkapan informasi penelitian, seperti umur pasien dan lama *follow up*. Selain itu, tidak semua penelitian

menampilkan *outcome* kejadian, beberapa penelitian tidak menampilkan ukuran sampel baik pada grup eksperimen maupun grup kontrol, tidak menampilkan banyaknya pasien yang mengalami kejadian (*sudden cardiac death, cardiovascular death, all cause mortality*). Duplikasi penelitian juga sering ditemui baik dalam judul penelitian yang sama ataupun berbeda. Oleh karena itu, dibutuhkan ketelitian dalam pemilihan penelitian agar penelitian yang diikutsertakan dalam analisis mempunyai informasi yang lengkap sehingga kesimpulan yang diambil menjadi akurat.

- c. Dalam kasus ini, n_{ij} adalah banyaknya pasien gagal jantung yang mendapat terapi β -blocker, n_{cj} adalah banyaknya pasien gagal jantung yang mendapat terapi placebo, a_j adalah banyaknya pasien gagal jantung yang mendapat terapi β -blocker yang mengalami kejadian seperti *sudden cardiac death (SCD)*, *cardiovascular death (CVD)*, atau *all cause mortality (M)*, dan c_j adalah banyaknya pasien gagal jantung yang mendapat terapi placebo yang mengalami kejadian *sudden cardiac death (SCD)*, *cardiovascular death (CVD)*, atau *all cause mortality (M)*.
- d. Identifikasi heterogenitas meta analisis dengan *random-effects model* menunjukkan hasil bahwa heterogenitas *effect size* hanya terjadi pada kejadian *mortality (M)*, sehingga analisis variabel moderator hanya dilakukan pada kejadian *mortality*.
- e. Hasil meta analisis dengan *random-effects model* menggunakan program R adalah

- i. Berdasarkan metode *Inverse Variance-random effects model*, pada kejadian *SCD* diperoleh $OR_{DL} = 0,6965$. Hal ini menunjukkan bahwa pasien gagal jantung yang mendapatkan terapi β -blocker mempunyai risiko 0,6965 kali lebih kecil mengalami *SCD* dibandingkan pasien gagal jantung yang mendapatkan terapi placebo. Berdasarkan metode *Peto-random effects model*, diperoleh $OR_{DL} = 0,6955$, yang menunjukkan bahwa pasien gagal jantung yang mendapatkan terapi β -blocker mempunyai risiko 0,6965 kali lebih kecil mengalami *SCD* dibandingkan pasien gagal jantung yang mendapatkan terapi placebo.
- ii. Berdasarkan metode *Inverse Variance-random effects model*, pada kejadian *CVD* diperoleh $OR_{DL} = 0,7211$. Hal ini menunjukkan bahwa pasien gagal jantung yang mendapatkan terapi β -blocker mempunyai risiko 0,7211 kali lebih kecil mengalami *CVD* dibandingkan pasien gagal jantung yang mendapatkan terapi placebo. Berdasarkan metode *Peto-random effects model*, diperoleh $OR_{DL} = 0,7126$, yang menunjukkan bahwa pasien gagal jantung yang mendapatkan terapi β -blocker mempunyai risiko 0,7126 kali lebih kecil mengalami *CVD* dibandingkan pasien gagal jantung yang mendapatkan terapi placebo.
- iii. Berdasarkan metode *Inverse Variance-random effects model*, pada kejadian *mortality* diperoleh $OR_{DL} = 0,6808$. Hal ini menunjukkan bahwa pasien gagal jantung yang mendapatkan terapi β -blocker mempunyai risiko 0,6808 kali lebih kecil mengalami *mortality* dibandingkan pasien gagal jantung yang mendapatkan terapi placebo. Berdasarkan metode

Peto-*random effects model*, diperoleh pada kejadian *mortality* diperoleh $OR_{DL} = 0,6795$, yang menunjukkan bahwa pasien gagal jantung yang mendapatkan terapi β -*blocker* mempunyai risiko 0,6808 kali lebih kecil mengalami *mortality* dibandingkan pasien gagal jantung yang mendapatkan terapi placebo. Analisis variabel moderator menunjukkan bahwa variabel lama *follow up* teridentifikasi sebagai variabel moderator yang mempengaruhi heterogenitas *effect size* pada kejadian *mortality*. Berdasarkan analisis variabel moderator terapi β -*blocker* lebih efektif diberikan pada pasien gagal jantung dengan lama *follow up* kurang dari 12 bulan.

B. Saran

Berdasarkan hasil meta analisis di atas, terapi β -*blocker* terbukti memberikan keuntungan medis bagi penderita gagal jantung. Untuk itu, terapi β -*blocker* baik direkomendasikan untuk semua pasien dengan kondisi yang mirip seperti pasien-pasien yang dimasukkan dalam analisis. Salah satu faktor yang mempengaruhi keefektifan terapi β -*blocker* adalah lama *follow up*. Untuk teknik analisis, meta analisis dengan *effect size mean difference* (MD), atau *standardized mean difference* (SMD) dapat diterapkan pada data kontinu. Selain itu, *effect size hazard ratio* dapat diterapkan untuk meta analisis pada jenis data *survival time*.

DAFTAR PUSTAKA

- Agresti, A. 2002. *Categorical Data Analysis*. New York : John Wiley & Sons, Inc.
- Al-Ghobari et al. 2013. Beta-Blockers for The Prevention of Sudden Cardiac Death in Heart Failure Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *BMC Cardiovascular Disorders*.
- Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. 1997. Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. *Lancet*, 349:375–380.
- Bain, Lee J. & Engelhardt, Max. 1992. Introduction to Probability and Mathematical Statistics. Ney York: Marcel Deekker.
- Basu, S. et al. 1997. Beneficial effects of intravenous and oral carvedilol treatment in acute myocardial infarction. A placebo-controlled, randomized trial. *Circulation*, 96:183-91.
- Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. 2001. A trial of the betablocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*, 344:1659–1667.
- Borenstein, M. et al. 2009. *Introduction to Meta-Analysis*. United Kingdom: John Wiley & Sons, Ltd.
- Braunwald E. 2005. *Heart Failure and Cor Pulmonale*. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Editors. *Harrison's Principle of Internal Medicine*. 16th Edition. New York: McGraw Hill.
- Bristow, M. R. et al. 1994. Dose–response of chronic betablocker treatment in heart failure from either idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. Bucindolol Investigators. *Circulation*, 89:1632–1642.
- Bristow, M. R. et al. 1996. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators. *Circulation*, 94:2807–2816.
- Chadda, K. et al. 1986. Effect of propranolol after acute myocardial infarction in patients with congestive heart failure. *Circulation*, 73:503–510.
- Chatterjee, S. et al. 2013. Benefits of β blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. *BMJ*, 346:f55.

- CIBIS Investigators and Committees. 1994. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation*, 90:1765–1773.
- Cleland, J. G. et al. 2003. Carvedilol Hibernating Reversible Ischaemia Trial: Marker of Success Investigators. Myocardial viability as a determinant of the ejection fraction response to carvedilol in patients with heart failure (CHRISTMAS trial): randomised controlled trial. *Lancet*; 362:14-21.
- Cuijpers, P. et al. 2010. Continuous and dichotomous outcomes in studies of psychotherapy for adult depression: A meta-analytic comparison. *Journal of Affective Disorders*, 126:349–357.
- Cohn, J. N. et al. 1997. Safety and efficacy of carvedilol in severe heart failure. *J Card Fail*, 3:173-9.
- Colucci, W. S. et al. 1996. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. *Circulation*, 94:2800–2806.
- Cooper, H. & Hedges, Larry V. 2010. *Research Synthesis As A Scientific Process*. Diakses dari http://www.russellsage.org/sites/all/files/Cooper_Hedges_2d_Chap1_0.pdf pada tanggal 04 Maret 2014, Jam 10:13 WIB.
- Dargie, H. J. 2001. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial. *Lancet*, 357:1385–1390.
- De Milliano et al. 2002. Beneficial effects of metoprolol on myocardial sympathetic function: evidence from a randomized, placebocontrolled study in patients with congestive heart failure. *Am Heart J*, 144:E3.
- DeCoster, J. 2009. *Meta-Analysis Notes*. Diakses dari <http://www.stat-help.com/meta.pdf> pada tanggal 05 Maret 2014, Jam 13:51 WIB.
- DerSimonian, R. & Laird, N. 1986. *Meta Analysis In Controlled Trials*. New York : Elsevier Science Publishing Co., Inc. pp 177-188.
- Dickenstein, K. et al. 2008. ESC Guidelines for The Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Eur Heart J*, 29: 2389-2390.
- Edes, I., Gasior Z., Wita K. 2005. Effects of nebivolol on left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure: results of the ENECA study. *Eur J Heart Fail*, 7:631-639.
- Engelmeier, R. S. et al. 1985. Improvement in symptoms and exercise tolerance by metoprolol in patients with dilated cardiomyopathy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation*, 72:536–546.

- Fisher, M. L. et al. 1994. Beneficial effects of metoprolol in heart failure associated with coronary artery disease: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol*, 23:943–950.
- Flather, M. D. et al. 2005. SENIORS Investigators: Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*, 26:215–225.
- Frishman, W. H. 2003. Beta-Adrenergic Blockers. *American Heart Association, Circulation*, 107:e117-e119.
- Goldstein, S. et al. 2000. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *JAMA*, 283:1295-302.
- Gormer, Beth. 2007. Hypertension: Pharmacological Management. *Hospital Pharmacist*, vol:14.
- Hansteen, V. et al. 1982. One year's treatment with propranolol after myocardial infarction: preliminary report of Norwegian multicentre trial. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 284:155–160.
- Hartung, J., Knapp, G., & Sinha, B. K. 2008. *Statistical Meta-Analysis with Applications*. New Jersey : John Wiley & Sons, Inc., Publication
- Hedges, L. V. & Olkin, I. 1985. *Statistical Method for Meta-Analysis*. London : ACADEMIC PRESS. INC.
- Hersunarti N. 2001. Pedoman Diagnosis dan Pengobatan Gagal Jantung Kronik. Dalam Harimurti, GM. Aspek Metabolik Pada Penyakit Kardiovaskular. Jakarta. Bagian Kardiologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 2002:1.
- Higgins, J., Thompson, S.G., Deeks, J.J., & Altman, D.G. 2003. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*, 327, 557–560.
- Hjalmarson, A. et al. 1981. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. A double-blind randomised trial. *Lancet*, 2, 823-7
- King, William R. and Jun He. 2005. Understanding the Role and Methods of Meta-Analysis in IS Research. *Communications of the Association for Information Systems*: Vol. 16, pp. 665-686.
- Krum, H. et al. 1995. Double-blind, placebo-controlled study of the long-term efficacy of carvedilol in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1995, 92:1499–1506.

- Morrison, A., Marshall, R., & Arts, J. 2007. EIA Follow-Up International Best Practice Principles. *International Association for Impact Assessment*. Special Publication Series No. 6
- Murti, Bhisma. 2003. *Prinsip dan Metode Riset Epidemiologi*. Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada Press.
- Olsen, S. L. et al. 1995. Carvedilol improves left ventricular function and symptoms in chronic heart failure: a double-blind randomized study. *J Am Coll Cardiol*, 25:1225–1231.
- Packer, M. et al. 1996. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med*, 334:1349–1355.
- Packer, M. et al. 1996. Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure: the PRECISE Trial. *Circulation*, 94:2793-9.
- Packer, M. et al. 2002. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group: Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*, 106:2194–2199.
- RESOLVD Investigator. 2000. Effects of metoprolol CR in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy: the randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction pilot study. *Circulation*, 101:378–384.
- Ross, Sheldon. 2010. *A First Course in Probability 8th ed.* USA : Pearson Education. Inc
- Shila Lupiyatama. 2012. Gambaran Peresepan Digoksin Pada Pasien Gagal Jantung yang Berobat Jalan Di Rsup Dr. Kariadi Semarang. *Laporan Karya Tulis Ilmiah*. Semarang: FK UNDIP.
- Sturm, B. et al. 2000. Effect of beta 1 blockade with atenolol on progression of heart failure in patients pretreated with high-dose enalapril. *Eur J Heart Fail*, 2:407–412.
- Sugiyono. 2010. *Metode Penelitian Kuantitatif, Kualitatif, dan R&D*. Bandung: Alfabeta.
- Suryanto. 2004. *Statistika*. Yogyakarta: Universitas Negeri Yogyakarta.
- The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II). 1999. A randomised trial. *Lancet*, 353:9–13.

- The Lopressor Intervention Trial. 1987. Multicentre study of metoprolol in survivors of acute myocardial infarction. Lopressor Intervention Trial Research Group. *Eur Heart J*, 8:1056-64.
- The Norwegian Multicenter Study Group. 1981. Timolol-Induced Reduction in Mortality and Reinfarction in Patients Surviving Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*, 304:801-807.
- Thomas, M. D. et al. 2004. The epidemiological enigma of heart failure with preserved systolic. *The European Journal of Heart Failure*, 6, 125–136.
- Uhlir, O. et al. 1997. Nebivolol in the treatment of cardiac failure: a double-blind controlled clinical trial. *J Card Fail*, 3:271–276.
- Walpole, Ronald E. 1995. *Pengantar Statistika edisi ke-3*. Jakarta : PT. Gramedia Pustaka Utama.
- Waagstein, F. et al. 1993. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. *Lancet*, 342:1441–1446.
- Wisenbaugh, T. et al. 1993. Long-term (3-month) effects of a new beta-blocker (nebivolol) on cardiac performance in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 21:1094–1100.
- Witchitz, S. et al. 2000. Treatment of heart failure with celiprolol, a cardioselective beta blocker with beta-2 agonist vasodilatory properties. The CELICARD Group. *Am J Cardiol*, 85:1467–1471
- Yusuf S, Peto R, Lweis J, Collins R, Sleight P. 1985. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovas Dis*, 27: 335-71.

LAMPIRAN

Lampiran 1

Daftar Penelitian yang Berkaitan dengan Pengujian Terapi β -Blocker dan Gagal Jantung

- 1) *Study* : Hjalmarson A. et al
Tahun : 1981
Rata-rata Umur : 56 tahun
Follow up : 24 bulan
Jumlah pasien : metoprolol (n=698) vs placebo (n=697)
Outcome : *mortality* (M)
- 2) *Study* : Norwegian
Tahun : 1981
Rata-rata Umur : 50,8 tahun
Follow up : 17 bulan
Jumlah pasien : timolol (n=945) vs placebo (n=939)
Outcome : *mortality* (M)
- 3) *Study* : Hansteen V. et al
Tahun : 1982
Rata-rata Umur : 58 tahun
Follow up : 12 bulan
Jumlah pasien : propranolol (n=278) vs placebo (n=282)
Outcome : *sudden cardiac death* (SCD), *cardiovascular death* (CVD), *mortality* (M)
- 4) *Study* : Engleimeir et al.
Tahun : 1985
Rata-rata Umur : 50 tahun
Follow up : 12 bulan
Obat/terapi: metoprolol (n=9) vs placebo (n=16)
Outcome : *sudden cardiac death* (SCD), *cardiovascular death* (CVD), *mortality* (M)
- 5) *Study* : BHAT
Tahun : 1986
Rata-rata Umur : 55 tahun
Follow up : 25 bulan
Obat/terapi: propranolol (n=1016) vs placebo (n=1921)
Outcome : *sudden cardiac death* (SCD), *cardiovascular death* (CVD), *mortality* (M)
- 6) *Study* : The Levobunolol Study Group
Tahun : 1989

- Follow up* : 48 bulan
 Obat/terapi: levobunolol vs timolol
Outcome : *systolic and diastolic blood pressure.*
- 7) *Study* : APSI*
 Tahun : 1990
 Rata-rata Umur : -
Follow up : 10,5 bulan
 Obat/terapi: acebutolol (n=298) vs placebo (n=309)
Outcome : *cardiovascular death (CVD), mortality (M)*
- 8) *Study* : Pollock et al.*
 Tahun : 1990
 Rata-rata Umur : 54 tahun
Follow up : 3 bulan
 Obat/terapi: bucindolol (n=12) vs enalapril (n=7)
Outcome : *treadmill time, Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire score cardiac output, systemic vascular resistance decreased. (laboratory studies)*
- 9) *Study* : Woodley et al.*
 Tahun : 1991
 Rata-rata umur : 52 tahun
Follow up : 3 bulan
 Obat/terapi :bucindolol vs placebo
Outcome : *heart rate, left ventricular ejection fraction*
- 10) *Study* : Wisenbaugh et al.
 Tahun : 1993
 Rata-rata Umur : 50 tahun
Follow up : 3 bulan
 Obat/terapi: nebivolol (n=11) vs placebo (n=13)
Outcome : *sudden cardiac death (SCD), cardiovascular death (CVD), mortality (M)*
- 11) *Study* : MDC
 Tahun : 1993
 Rata-rata Umur : 49 tahun
 Follow up : 18 bulan
 Obat/terapi: metoprolol (n=194) vs placebo (n=189)
Outcome : *sudden cardiac death (SCD), cardiovascular death (CVD), mortality (M)*

- 12) *Study* : Bristow et al.
Tahun : 1994
Rata-rata Umur : 55 tahun
Follow up : 3 bulan
Obat/terapi: bucindolol (n=105) vs placebo (n=34)
Outcome : *sudden cardiac death* (SCD), *cardiovascular death* (CVD), *mortality*
- 13) *Study* : CIBIS
Tahun : 1994
Rata-rata Umur : 60 tahun
Follow up : 23 bulan
Obat/terapi: bisoprolol (n=320) vs placebo (n=321)
Outcome : *sudden cardiac death* (SCD), *cardiovascular death* (CVD), *mortality*
- 14) *Study* : Fisher et al.
Tahun : 1994
Rata-rata Umur : 63 tahun
Follow up : 6 bulan
Obat/terapi: metoprolol (n=25) vs placebo (n=25)
Outcome : *sudden cardiac death* (SCD), *cardiovascular death* (CVD), *mortality* (M)
- 15) *Study* : Persson et al.
Tahun : 1995
Rata-rata Umur : 80 tahun
Follow up : 3 bulan
Obat/terapi: metoprolol (n=106) vs xamoterol (n=104)
Outcome : *exercise time*
- 16) *Study* : Krum et al.
Tahun : 1995
Rata-rata Umur : 55 tahun
Follow up : 4 bulan
Obat/terapi: carvedilol (n=33) vs placebo (n=16)
Outcome : *sudden cardiac death* (SCD), *cardiovascular death* (CVD), *mortality* (M)
- 17) *Study* : Olsen et al.
Tahun : 1995
Rata-rata Umur : 52 tahun
Follow up : 4 bulan
Obat/terapi: carvedilol (n=36) vs placebo (n=24)

Outcome : sudden cardiac death (SCD), cardiovascular death (CVD), mortality (M)

- 18) *Study* : MOCHA
Tahun : 1996
Rata-rata Umur : 60 tahun
Follow up : 6 bulan
Obat/terapi: carvedilol (n=261) vs placebo (n=84)
Outcome : sudden cardiac death (SCD), cardiovascular death (CVD), mortality (M)
- 19) *Study* : Colucci et al.
Tahun : 1996
Rata-rata Umur : 54 tahun
Follow up : 15 bulan
Obat/terapi: carvedilol (n=232) vs placebo (n=134)
Outcome : sudden cardiac death (SCD), cardiovascular death (CVD), mortality (M)
- 20) *Study* : Packer et al.
Tahun : 1996
Rata-rata Umur : 58 tahun
Follow up : 6 bulan
Obat/terapi: carvedilol (n=696) vs placebo (n=398)
Outcome : sudden cardiac death (SCD), cardiovascular death (CVD), mortality (M)
- 21) *Study* : PRECISE
Tahun : 1996
Rata-rata Umur : 59 tahun
Follow up : 6 bulan
Obat/terapi: carvedilol (n=133) vs placebo (n=145)
Outcome : mortality (M)
- 22) *Study* : Lopressor Investigator
Tahun : 1987
Rata-rata Umur : 58 tahun
Follow up : 18 bulan
Obat/terapi: metoprolol (n=1195) vs placebo (n=1200)
Outcome : sudden cardiac death (SCD), cardiovascular death (CVD), mortality (M)

- 23) *Study* : Beijing Collaborative Study Group*
Tahun : 1997
Follow up : 19 bulan
Obat/terapi : atenolol vs enalapril
Outcome : *sudden cardiac events.*
- 24) *Study* : Basu et al.
Tahun : 1997
Rata-rata Umur : 60 tahun
Follow up : 6 bulan
Obat/terapi: carvedilol (n=77) vs placebo (n=74)
Outcome : *sudden cardiac death (SCD), cardiovascular death (CVD)*
- 25) *Study* : ANZ
Tahun : 1997
Rata-rata Umur : 67 tahun
Follow up : 19 bulan
Obat/terapi: carvedilol (n=207) vs placebo (n=208)
Outcome : *sudden cardiac death (SCD), cardiovascular death (CVD), mortality (M)*
- 26) *Study* : Uhlir et al.
Tahun : 1997
Rata-rata Umur : 56 tahun
Follow up : 3,5 bulan
Obat/terapi: nebivolol (n=62) vs placebo (n=28)
Outcome : *sudden cardiac death (SCD), cardiovascular death (CVD), mortality (M)*
- 27) *Study* : Cohn et al.
Tahun : 1997
Rata-rata Umur : 60 tahun
Follow up : 6 bulan
Obat/terapi: carvedilol (n=70) vs placebo (n=35)
Outcome : *mortality (M)*
- 28) *Study* : CIBIS II
Tahun : 1999
Rata-rata Umur : 61 tahun
Follow up : 15 bulan
Obat/terapi: bisoprolol (n=1327) vs placebo (n=1320)

Outcome : sudden cardiac death (SCD), cardiovascular death (CVD), mortality (M)

29) *Study* : Anderson et al.*

Tahun : 1999

Follow up : 12

Obat/terapi: metoprolol (n=15) vs placebo (n=15)

Outcome : perubahan denyut jantung (sistolik dan diastolik)

30) *Study* : MERIT-HF

Tahun : 1999, 2000*, 2001*, 2002*

Rata-rata Umur : 64 tahun

Follow up : 12 bulan

Obat/terapi: metoprolol (n=1990) vs placebo (n=2001)

Outcome : *Sudden cardiac death (SCD), cardiovascular death (CVD), mortality (M), change of LVEF, combined mortality & all cause hospitalization, hospitalization cause worsening heart failure.*

31) *Study* : CELICARD

Tahun : 2000

Rata-rata Umur : 57 tahun

Follow up : 12 bulan

Obat/terapi: celiprolol (n=62) vs placebo (n=62)

Outcome : *sudden cardiac death (SCD), cardiovascular death (CVD), mortality (M)*

32) *Study* : RESOLVD

Tahun : 2000

Rata-rata Umur : 62 tahun

Follow up : 6 bulan

Obat/terapi: metoprolol (n=214) vs placebo (n=212)

Outcome : *sudden cardiac death (SCD), mortality (M)*

33) *Study* : Pietila M. et al.*

Tahun : 2000

Obat/terapi: celiprolol vs placebo

Outcome : *insulin sensivisity index, HDL cholesterol level*

34) *Study* : Sturm et al.

Tahun : 2000

Rata-rata Umur : 62 tahun

Follow up : 24 bulan

Obat/terapi: propranolol (n=51) vs placebo (n=49)

Outcome : sudden cardiac death (SCD), cardiovascular death (CVD), mortality (M)

35) *Study* : CAPRICORN

Tahun : 2001

Rata-rata Umur : 63 tahun

Follow up : 15,6 bulan

Obat/terapi: carvedilol (n=975) vs placebo (n=984)

Outcome : sudden cardiac death (SCD), cardiovascular death (CVD), mortality (M)

36) *Study* : BEST

Tahun : 2001

Rata-rata Umur : 60 tahun

Follow up : 24 bulan

Obat/terapi: bucindolol (n=1354) vs placebo (n=1354)

Outcome : sudden cardiac death (SCD), cardiovascular death (CVD), mortality (M)

37) *Study* : Hulsmann et al.*

Tahun : 2001

Follow up : 24 bulan

Obat/terapi: atenolol vs placebo

Outcome : left ventricular ejection fraction.

38) *Study* : Felix SB et al.*

Tahun : 2001

Obat/terapi: celiprolol vs esmolol

39) *Study* : COPERNICUS

Tahun : 2002

Rata-rata Umur : 63,3 tahun

Follow up : 10,4 bulan

Obat/terapi: carvedilol (n=1156) vs placebo (n=1133)

Outcome : sudden cardiac death (SCD), mortality (M)

40) *Study* : Pilot study*

Tahun : 2002

Rata-rata Umur : - tahun

Follow up : 3 bulan

Obat/terapi: nebivolol vs placebo

Outcome : left ventricular function

- 41) *Study* : Dubach et al.*
Tahun : 2002
Follow up : 3 bulan
Obat/terapi: bisoprolol vs placebo
Outcome : *left ventricular size, function, and exercise capacity*
- 42) *Study* : de Milliano et al.
Tahun : 2002
Rata-rata Umur : 65 tahun
Follow up : 6 bulan
Obat/terapi: metoprolol (n=43) vs placebo (n=11)
Outcome : *sudden cardiac death (SCD), cardiovascular death (CVD), mortality (M)*
- 43) *Sudy* : COMET*
Tahun : 2003
Rata-rata Umur : 62 tahun
Follow up : 58 bulan
Obat/terapi: carvedilol (n=1511) vs metoprolol (n=1518)
Outcome : *sudden cardiac death (SCD), cardiovascular death (CVD), mortality (M)*
- 44) *Study* : Nodary S et al.*
Tahun : 2003
Follow up : 6 bulan
Obat/terapi: atenolol vs nebivolol
Outcome : *cardiac index, stroke volume index, mean pulmonary artery and wedge pressure.*
- 45) *Study* : CHRISTMAS
Tahun : 2003
Rata-rata Umur : 62 tahun
Follow up : 6 bulan
Obat/terapi: propranolol (n=193) vs placebo (n=194)
Outcome : *mortality (M)*
- 46) *Study* : CARMEN*
Tahun : 2004
Rata-rata Umur : 62 tahun
Follow up : 22 bulan
Obat/terapi: carvedilol (n=191) vs enalapril (n=190)
Outcome : *mortality (M)*

- 47) *Study* : SENIORS
Tahun : 2005
Rata-rata Umur : 76 tahun
Follow up : 21 bulan
Obat/terapi: nebivolol (n=1067) vs placebo (n=1061)
Outcome : *sudden cardiac death (SCD), cardiovascular death (CVD), mortality (M)*
- 48) *Study* : CIBIS III*
Tahun : 2005
Rata-rata Umur : 72 tahun
Follow up : 24 bulan
Obat/terapi: bisoprolol vs enalapril
Outcome : *mortality (M)*
- 49) *Study* : Celi V et al.*
Tahun : 2005
Follow up : 12 bulan
Obat/terapi: metoprolol vs atenolol
Outcome : *mortality (M)*
- 50) *Study* : ENECA
Tahun : 2005
Rata-rata Umur : 72 tahun
Follow up : 12 bulan
Obat/terapi: nebivolo (n=134) vs placebo (n=126)
Outcome : *mortality (M)*
- 51) *Study* : Lombardo et al.*
Tahun : 2006
Follow up : 6 bulan
Obat/terapi: nebivolol vs carvedilol
Outcome : *left ventricular function*
- 52) *Study* : Nesler, J.*
Tahun : 2007
Follow up : 12 bulan
Obat/terapi: carvedilol vs ACE-inhibitor or diuretics
Outcome : *sudden cardiac death (SCD)*
- 53) *Study* : Rhodes et al.*
Tahun : 2007
Rata-rata umur : 30 tahun
Follow up : 6 bulan

Obat/terapi : carvedilol (before and after)
Outcome : heart rate, left ventricular ejection fraction.

54) *Study* : Aygul et al.*

Tahun : 2009

Obat/terapi: bisoprolol vs carvedilol

Outcome : left ventricular ejection fraction

55) *Study* : Fasullo et al.*

Tahun : 2009

Rata-rata umur : 56 tahun

Follow up : 1 bulan

Obat/terapi: ivabradine vs metoprolol

Outcome : mortality, ejection fraction, systolic and diastolic blood pressure.

56) *Study* : Targonski et al.*

Tahun : 2009

Obat/terapi: bisoprolol (morning vs evening dose)

Outcome : perubahan denyut jantung

57) *Study* : ELANDD*

Tahun : 2012

Rata-rata Umur : 66 tahun

Follow up : 6 bulan

Obat/terapi: nebivolol vs placebo

Outcome : left ventricular function, exercise capacity.

58) *Study* : Marazzi et al.*

Tahun : 2011

Follow up : 24 bulan

Obat/terapi: nebivolol vs carvedilol

Outcome : left ventricular function, cardiac death.

59) *Study* : MAIN-CHF II*

Tahun : 2014

Rata-rata Umur : 60 tahun

Follow up : 8 bulan

Obat/terapi: bisoprolol vs carvedilol

Outcome : left ventricular ejection fraction

*) Penelitian yang dikeluarkan

Lampiran 2

Output R dari Meta Analisis dengan *Effect Size OR* Kejadian Sudden Cardiac Death (SCD)

```
> m<-data.frame(scd)
> m
```

	study	Tahun	aj	bj	cj	dj	n1j	n2j
1	Hansteen V. et al.	1982	11	267	23	259	278	282
2	Engleimeir et al.	1985	0	9	1	15	9	16
3	BHAT	1986	129	1787	180	1741	1916	1921
4	Wisnibaugh et al.	1993	1	10	0	13	11	13
5	MDC	1993	18	176	12	177	194	189
6	Bristow et al	1994	4	101	2	32	105	34
7	CIBIS	1994	15	305	17	304	320	321
8	Fisher et al.	1994	0	25	1	24	25	25
9	Krum et al.	1995	2	31	1	15	33	16
10	Olsen et al.	1995	1	35	0	24	36	24
11	MOCHA	1996	6	255	6	78	261	84
12	Colucci et al	1996	0	232	2	132	232	134
13	Packer et al.	1996	12	684	15	383	696	398
14	Lopressor	1987	22	1173	26	1174	1195	1200
15	Basu et al.	1997	2	75	3	71	77	74
16	ANZ	1997	10	197	11	195	207	206
17	Uhlir et al.	1997	1	61	0	28	62	28
18	CIBIS II	1999	48	1279	83	1237	1327	1320
19	Merit-HF	1999	79	1911	132	1869	1990	2001
20	CELICARD	2000	1	61	2	60	62	62
21	RESOLVD	2000	7	207	13	199	214	212
22	Sturm et al.	2000	3	48	6	43	51	49
23	CAPRICORN	2001	51	924	69	915	975	984
24	BEST	2001	182	1172	203	1151	1354	1354
25	COPERNICUS	2002	45	1111	69	1064	1156	1133
26	de milliano et al.	2002	2	41	1	10	43	11
27	SENIORS	2005	44	1023	70	991	1067	1061

```
> #Metode Inverse Variance
> ORiv<-
metabin(aj,n1j,cj,n2j,data=m,sm="OR",method="inverse",studlab=paste(study
))
> ORiv
```

	OR	95%-CI	%W(fixed)	%W(random)
Hansteen V. et al.	0.4639 [0.2217;	0.9710]	1.92	1.92
Engleimeir et al.	0.5439 [0.0200;	14.7591]	0.10	0.10
BHAT	0.6982 [0.5517;	0.8837]	18.88	18.88
Wisnibaugh et al.	3.8571 [0.1422;	104.6454]	0.10	0.10
MDC	1.5085 [0.7057;	3.2245]	1.82	1.82
Bristow et al	0.6337 [0.1109;	3.6222]	0.34	0.34
CIBIS	0.8795 [0.4314;	1.7928]	2.06	2.06
Fisher et al.	0.3203 [0.0124;	8.2455]	0.10	0.10
Krum et al.	0.9677 [0.0812;	11.5370]	0.17	0.17
Olsen et al.	2.0704 [0.0809;	52.9578]	0.10	0.10
MOCHA	0.3059 [0.0959;	0.9754]	0.78	0.78
Colucci et al	0.1140 [0.0054;	2.3919]	0.11	0.11
Packer et al.	0.4480 [0.2075;	0.9668]	1.77	1.77
Lopressor	0.8469 [0.4773;	1.5028]	3.18	3.18
Basu et al.	0.6311 [0.1024;	3.8889]	0.32	0.32
ANZ	0.8999 [0.3736;	2.1672]	1.36	1.36

Uhlir et al.	1.3902	[0.0549;	35.1897]	0.10	0.10
CIBIS II	0.5593	[0.3887;	0.8048]	7.91	7.91
Merit-HF	0.5853	[0.4397;	0.7791]	12.81	12.81
CELICARD	0.4918	[0.0434;	5.5683]	0.18	0.18
RESOLVD	0.5177	[0.2024;	1.3241]	1.19	1.19
Sturm et al.	0.4479	[0.1055;	1.9014]	0.50	0.50
CAPRICORN	0.7319	[0.5039;	1.0631]	7.52	7.52
BEST	0.8805	[0.7095;	1.0927]	22.46	22.46
COPERNICUS	0.6246	[0.4251;	0.9178]	7.07	7.07
de milliano et al.	0.4878	[0.0401;	5.9308]	0.17	0.17
SENIORS	0.6089	[0.4135;	0.8967]	6.99	6.99

Number of studies combined: k=27

	OR	95%-CI	z	p.value
Fixed effect model	0.6965	[0.6287; 0.7715]	-6.9269	< 0.0001
Random effects model	0.6965	[0.6287; 0.7715]	-6.9269	< 0.0001

Quantifying heterogeneity:
tau² = 0; H = 1 [1; 1.21]; I² = 0% [0%; 31.9%]

Test of heterogeneity:
Q d.f. p.value
21.93 26 0.6923

Details on meta-analytical method:
- Inverse variance method
- DerSimonian-Laird estimator for tau²
- Continuity correction of 0.5 in studies with zero cell frequencies

```
> print(ORiv$TE.random,method="inverse",sm="OR")
[1] -0.3617191
> print(ORiv$seTE.random,method="inverse",sm="OR")
[1] 0.05221961

> #Metode Peto
> ORpeto<-
metabin(aj,nlj,cj,n2j,data=m,sm="OR",method="peto",studlab=paste(study))
> ORpeto
```

	OR	95%-CI	%W(fixed)	%W(random)
Hansteen V. et al.	0.4795	[0.2398; 0.9589]	2.12	2.17
Engleimeir et al.	0.2096	[0.0035; 12.4380]	0.06	0.06
BHAT	0.7004	[0.5551; 0.8838]	18.84	18.59
Wisensaugh et al.	8.8624	[0.1735; 452.7899]	0.07	0.07
MDC	1.4988	[0.7119; 3.1558]	1.84	1.88
Bristow et al	0.6076	[0.0912; 4.0466]	0.28	0.29
CIBIS	0.8798	[0.4324; 1.7901]	2.02	2.06
Fisher et al.	0.1353	[0.0027; 6.8205]	0.07	0.07
Krum et al.	0.9682	[0.0823; 11.3893]	0.17	0.17
Olsen et al.	5.2945	[0.0969; 289.2891]	0.06	0.07
MOCHA	0.2372	[0.0621; 0.9060]	0.57	0.58
Colucci et al	0.0646	[0.0036; 1.1525]	0.12	0.13
Packer et al.	0.4280	[0.1936; 0.9464]	1.62	1.66
Lopressor	0.8473	[0.4785; 1.5003]	3.12	3.18
Basu et al.	0.6364	[0.1076; 3.7633]	0.32	0.33
ANZ	0.9002	[0.3745; 2.1636]	1.32	1.36
Uhlir et al.	4.2700	[0.0619; 294.4975]	0.06	0.06
CIBIS II	0.5669	[0.3990; 0.8055]	8.26	8.33
Merit-HF	0.5919	[0.4486; 0.7810]	13.25	13.23
CELICARD	0.5078	[0.0518; 4.9734]	0.20	0.20
RESOLVD	0.5284	[0.2155; 1.2955]	1.27	1.30
Sturm et al.	0.4634	[0.1186; 1.8113]	0.55	0.56

CAPRICORN	0.7337	[0.5072;	1.0614]	7.47	7.55
BEST	0.8806	[0.7098;	1.0926]	21.90	21.48
COPERNICUS	0.6287	[0.4314;	0.9162]	7.18	7.26
de milliano et al.	0.4358	[0.0249;	7.6424]	0.12	0.13
SENIORS	0.6140	[0.4211;	0.8955]	7.15	7.24

Number of studies combined: k=27

	OR	95%-CI	z	p.value
Fixed effect model	0.6965	[0.6296; 0.7704]	-7.0246	< 0.0001
Random effects model	0.6955	[0.6279; 0.7704]	-6.9576	< 0.0001

Quantifying heterogeneity:

tau² = 0.0006; H = 1 [1; 1.32]; I² = 0.7% [0%; 43%]

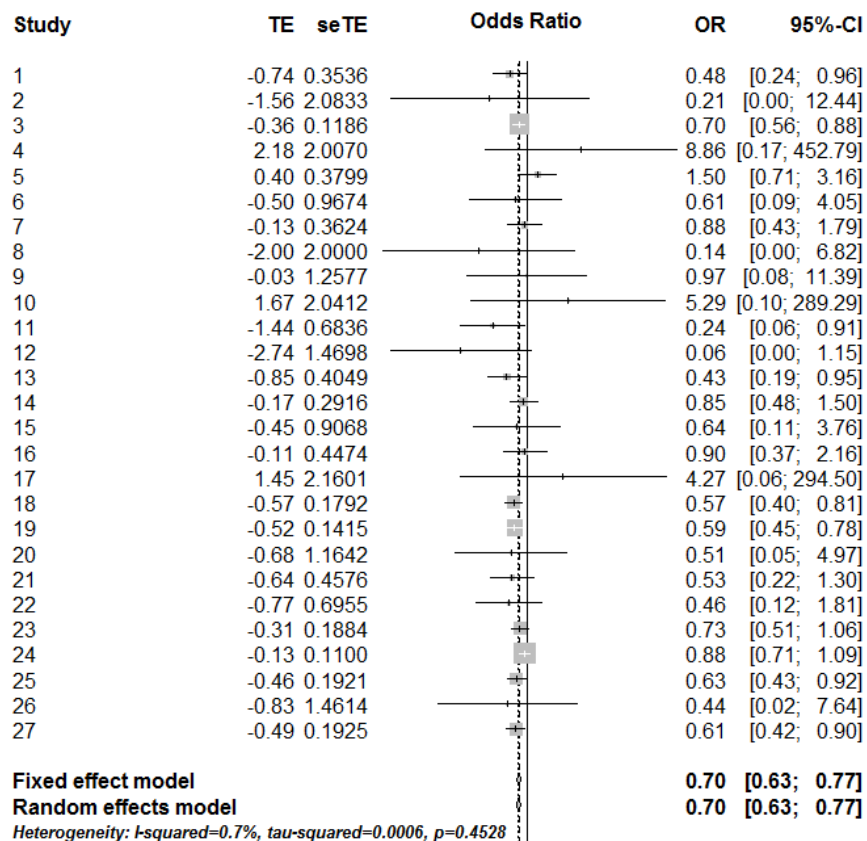
Test of heterogeneity:

Q	d.f.	p.value
26.19	26	0.4528

Details on meta-analytical method:

- Peto method
- DerSimonian-Laird estimator for tau²

```
> print(ORpeto$TE.random,method="peto",sm="OR")
[1] -0.3630566
> print(ORpeto$sseTE.random,method="peto",sm="OR")
[1] 0.05218108
> forest(metagen(ORpeto$TE, ORpeto$sseTE,sm="OR"))
```



Lampiran 3

Output R dari Meta Analisis dengan *Effect Size OR* Kejadian *Cardiovascular Death (CVD)*

```
> n<-data.frame(cvd)
> n
      Penelitian Tahun  aj  bj  cj  dj  n1j  n2j
1  Hansteen V. et al. 1982 22 256 35 247 278 282
2   Engleimer et al. 1985  1   8  2  14   9  16
3         BHAT      1986 260 1656 345 1576 1916 1921
4  Wisenbaugh et al. 1993  1  10  0  13  11  13
5         MDC      1993 23 171 17 172 194 189
6   Bristow et al. 1994  4 101  2  32 105  34
7       CIBIS      1994 40 280 59 262 320 321
8   Fisher et al. 1994  1  24  1  24  25  25
9    Krum et al. 1995  2  31  1  15  33  16
10   Olsen et al. 1995  1  35  0  24  36  24
11       MOCHA      1996 12 249 13  71 261  84
12   Colucci et al. 1996  0 232  4 130 232 134
13   Packer et al. 1996 20 676 31 367 696 398
14   Lopressor      1987 78 1117 84 1116 1195 1200
15   Basu et al. 1997  2  75  3  71  77  74
16       ANZ      1997 18 189 20 188 207 208
17   Uhlir et al. 1997  1  61  0  28  62  28
18   CIBIS II      1999 119 1208 161 1159 1327 1320
19   Merit-HF      1999 128 1862 203 1798 1990 2001
20   CELICARD      2000  2  60  4  58  62  62
21   Strum et al. 2000  4  47  7  42  51  49
22   CAPRICORN      2001 104 871 139 845 975 984
23       BEST      2001 342 1012 399 955 1354 1354
24 de milliano et al. 2002  3  40  1  10  43  11
25   SENIORS      2005 123 944 145 916 1067 1061
> #Metode Inverse Variance
> ORiv<-
metabin(aj,n1j,cj,n2j,data=n,sm="OR",method="inverse",studlab=paste(Penelitian))
> ORiv
```

	OR	95%-CI	%W(fixed)	%W(random)
Hansteen V. et al.	0.6065 [0.3460;	1.0630]	1.97	2.88
Engleimer et al.	0.8750 [0.0681;	11.2376]	0.10	0.15
BHAT	0.7172 [0.6020;	0.8545]	20.27	15.93
Wisenbaugh et al.	3.8571 [0.1422;	104.6454]	0.06	0.09
MDC	1.3609 [0.7022;	2.6373]	1.42	2.12
Bristow et al.	0.6337 [0.1109;	3.6222]	0.20	0.32
CIBIS	0.6344 [0.4105;	0.9804]	3.28	4.50
Fisher et al.	1.0000 [0.0591;	16.9279]	0.08	0.12
Krum et al.	0.9677 [0.0812;	11.5370]	0.10	0.16
Olsen et al.	2.0704 [0.0809;	52.9578]	0.06	0.09
MOCHA	0.2632 [0.1150;	0.6023]	0.91	1.39
Colucci et al.	0.0624 [0.0033;	1.1675]	0.07	0.12
Packer et al.	0.3503 [0.1968;	0.6233]	1.87	2.74
Lopressor	0.9277 [0.6742;	1.2765]	6.10	7.45
Basu et al.	0.6311 [0.1024;	3.8889]	0.19	0.30
ANZ	0.8952 [0.4590;	1.7460]	1.39	2.09
Uhlir et al.	1.3902 [0.0549;	35.1897]	0.06	0.10
CIBIS II	0.7091 [0.5521;	0.9108]	9.93	10.54
Merit-HF	0.6089 [0.4835;	0.7667]	11.70	11.72
CELICARD	0.4833 [0.0852;	2.7409]	0.21	0.33
Strum et al.	0.5106 [0.1396;	1.8682]	0.37	0.58
CAPRICORN	0.7259 [0.5535;	0.9520]	8.45	9.46

```

BEST          0.8089 [0.6829; 0.9581]    21.68    16.45
de milliano et al. 0.7500 [0.0703; 7.9981]    0.11    0.18
SENIORS        0.8231 [0.6366; 1.0642]    9.42    10.18

Number of studies combined: k=25

              OR          95%-CI          z  p.value
Fixed effect model  0.7290 [0.6737; 0.7888] -7.8580 < 0.0001
Random effects model 0.7212 [0.6527; 0.7970] -6.4135 < 0.0001

Quantifying heterogeneity:
tau^2 = 0.0083; H = 1.09 [1; 1.39]; I^2 = 15.6% [0%; 48.1%]

Test of heterogeneity:
      Q d.f. p.value
28.45  24  0.2415

Details on meta-analytical method:
- Inverse variance method
- DerSimonian-Laird estimator for tau^2
- Continuity correction of 0.5 in studies with zero cell frequencies
> print(ORiv$TE.random,sm="OR",method="inverse")
[1] -0.3267768
> print(ORiv$sseTE.random,sm="OR",method="inverse")
[1] 0.05095126

> #Metode Peto
> ORpeto<-
metabin(aj,n1j,cj,n2j,data=n,sm="OR",method="peto",studlab=paste(Peneliti
an))
> ORpeto

              OR          95%-CI  %W(fixed)  %W(random)
Hansteen V. et al. 0.6120 [0.3540; 1.0579]    2.04    3.82
Engleimer et al.   0.8814 [0.0751; 10.3402]    0.10    0.23
BHAT                0.7186 [0.6041; 0.8549]   20.31   13.39
Wisensbaugh et al. 8.8624 [0.1735; 452.7899]    0.04    0.09
MDC                 1.3567 [0.7054; 2.6097]    1.43    2.85
Bristow et al.     0.6076 [0.0912; 4.0466]    0.17    0.39
CIBIS               0.6379 [0.4158; 0.9788]    3.34    5.53
Fisher et al.      1.0000 [0.0608; 16.4534]    0.08    0.18
Krum et al.         0.9682 [0.0823; 11.3893]    0.10    0.23
Olsen et al.        5.2945 [0.0969; 289.2891]    0.04    0.09
MOCHA               0.1991 [0.0772; 0.5133]    0.68    1.48
Colucci et al.     0.0637 [0.0083; 0.4910]    0.15    0.34
Packer et al.       0.3312 [0.1847; 0.5940]    1.80    3.44
Lopressor           0.9278 [0.6745; 1.2763]    6.02    8.05
Basu et al.         0.6364 [0.1076; 3.7633]    0.19    0.45
ANZ                 0.8956 [0.4599; 1.7438]    1.38    2.76
Uhler et al.        4.2700 [0.0619; 294.4975]    0.03    0.08
CIBIS II            0.7109 [0.5549; 0.9107]    9.98   10.38
Merit-HF            0.6138 [0.4902; 0.7687]   12.10   11.25
CELICARD            0.4991 [0.0974; 2.5573]    0.23    0.52
Strum et al.        0.5213 [0.1498; 1.8136]    0.39    0.88
CAPRICORN           0.7274 [0.5561; 0.9516]    8.49    9.63
BEST                0.8092 [0.6834; 0.9581]   21.46   13.60
de milliano et al. 0.7389 [0.0603; 9.0487]    0.10    0.23
SENIORS             0.8235 [0.6375; 1.0638]    9.34   10.08

Number of studies combined: k=25

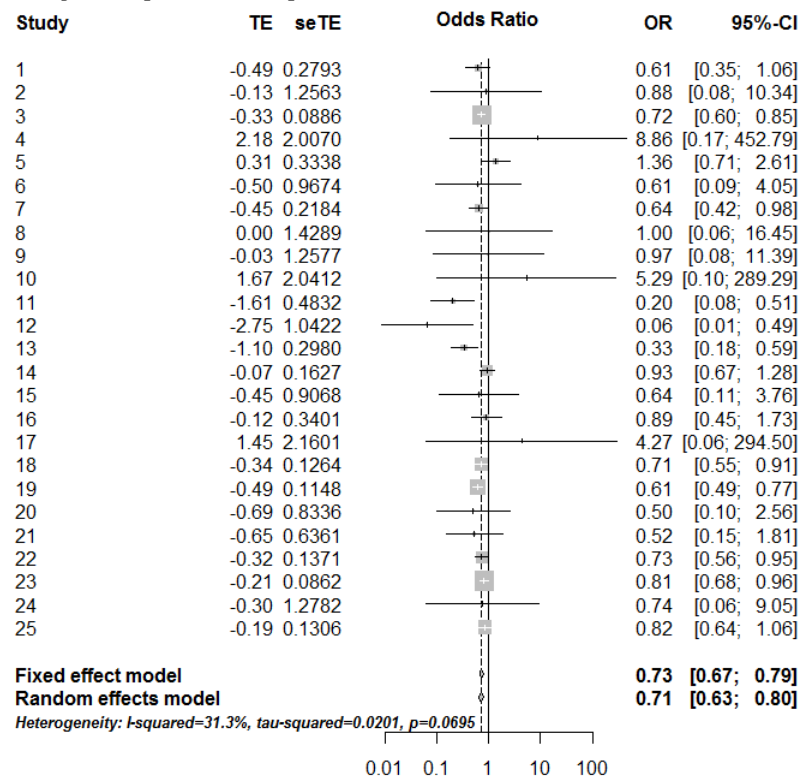
              OR          95%-CI          z  p.value
Fixed effect model  0.7285 [0.6737; 0.7878] -7.9343 < 0.0001
Random effects model 0.7127 [0.6321; 0.8037] -5.5280 < 0.0001

```

Quantifying heterogeneity:
 $\tau^2 = 0.0202$; $H = 1.21$ [1; 1.54]; $I^2 = 31.4\%$ [0%; 57.9%]

Test of heterogeneity:
 Q d.f. p.value
 34.96 24 0.069

Details on meta-analytical method:
 - Peto method
 - DerSimonian-Laird estimator for τ^2
 > print(ORpeto\$TE.random, sm="OR", method="peto")
 [1] -0.3386542
 > print(ORpeto\$seTE.random, sm="OR", method="peto")
 [1] 0.06126132
 > forest(metagen(ORpeto\$TE, ORpeto\$seTE, sm="OR"))



Lampiran 4

Output R dari Meta Analisis dengan *Effect Size OR*

Kejadian Mortality (M)

```
> p<-data.frame(mortality)
> mortality
```

	Penelitian	Tahun	aj	bj	cj	dj	n1j	n2j
1	Hjalmarson et al.	1981	40	658	62	635	698	697
2	Norwegian	1981	98	847	152	787	945	939
3	Hansteenen V. et al.	1982	25	253	37	245	278	282
4	Engleimer et al.	1985	1	8	2	14	9	16
5	BHAT	1986	284	1632	381	1540	1916	1921
6	Wisnibaugh et al.	1993	1	10	0	13	11	13
7	MDC	1993	23	171	21	168	194	189
8	Bristow et al	1994	4	101	2	32	105	34
9	CIBIS	1994	53	267	67	254	320	321
10	Fisher et al.	1994	1	24	5	20	25	25
11	Krum et al.	1995	3	30	2	14	33	16
12	Olsen et al.	1995	1	35	0	24	36	24
13	MOCHA	1996	12	249	13	71	261	84
14	Colucci et al	1996	2	230	5	129	232	134
15	Packer et al.	1996	22	674	31	367	696	398
16	PRECISE	1996	6	127	11	134	133	145
17	Lopressor	1987	86	1109	93	1107	1195	1200
18	ANZ	1997	20	187	26	182	207	208
19	Uhler et al.	1997	1	61	0	28	62	28
20	Cohn et al.	1997	2	68	3	32	70	35
21	CIBIS II	1999	156	1171	228	1092	1327	1320
22	Merit-HF	1999	145	1845	217	1784	1990	2001
23	CELICARD	2000	2	60	4	58	62	62
24	RESOLVD	2000	8	206	17	195	214	212
25	Sturm et al.	2000	5	46	8	41	51	49
26	CAPRICORN	2001	116	859	151	833	975	984
27	BEST	2001	411	943	449	905	1354	1354
28	COPERNICUS	2002	152	1004	273	860	1156	1133
29	de milliano et al.	2002	4	39	1	10	43	11
30	CHRISTMAS	2003	8	185	6	188	193	194
31	SENIORS	2005	169	898	192	869	1067	1061
32	ENECA	2005	7	127	7	119	134	126

```
> #Metode Inverse Variance
> ORiv<-
metabin(aj,n1j,cj,n2j,data=p,sm="OR",method="inverse",studlab=paste(Penel
itian))
> ORiv
```

	OR	95%-CI	%W(fixed)	%W(random)
Hjalmarson et al.	0.6226 [0.4123;	0.9402]	2.60	4.32
Norwegian	0.5991 [0.4565;	0.7862]	5.97	6.86
Hansteenen V. et al.	0.6543 [0.3825;	1.1194]	1.53	2.97
Engleimer et al.	0.8750 [0.0681;	11.2376]	0.07	0.17
BHAT	0.7034 [0.5942;	0.8326]	15.50	9.51
Wisnibaugh et al.	3.8571 [0.1422;	104.6454]	0.04	0.10
MDC	1.0760 [0.5738;	2.0177]	1.12	2.31
Bristow et al	0.6337 [0.1109;	3.6222]	0.15	0.36
CIBIS	0.7525 [0.5049;	1.1217]	2.77	4.51
Fisher et al.	0.1667 [0.0180;	1.5462]	0.09	0.22
Krum et al.	0.7000 [0.1049;	4.6723]	0.12	0.30
Olsen et al.	2.0704 [0.0809;	52.9578]	0.04	0.11
MOCHA	0.2632 [0.1150;	0.6023]	0.64	1.45
Colucci et al	0.2243 [0.0429;	1.1728]	0.16	0.40
Packer et al.	0.3864 [0.2205;	0.6772]	1.40	2.77
PRECISE	0.5755 [0.2067;	1.6023]	0.42	0.99

Lopressor	0.9231	[0.6805;	1.2520]	4.75	6.15
ANZ	0.7487	[0.4037;	1.3884]	1.16	2.38
Uhlir et al.	1.3902	[0.0549;	35.1897]	0.04	0.11
Cohn et al.	0.3137	[0.0499;	1.9712]	0.13	0.32
CIBIS II	0.6381	[0.5122;	0.7948]	9.14	8.14
Merit-HF	0.6461	[0.5185;	0.8052]	9.11	8.13
CELICARD	0.4833	[0.0852;	2.7409]	0.15	0.36
RESOLVD	0.4455	[0.1880;	1.0557]	0.59	1.34
Sturm et al.	0.5571	[0.1688;	1.8385]	0.31	0.74
CAPRICORN	0.7450	[0.5744;	0.9662]	6.52	7.14
BEST	0.8785	[0.7472;	1.0329]	16.82	9.69
COPERNICUS	0.4769	[0.3834;	0.5932]	9.26	8.18
de milliano et al.	1.0256	[0.1030;	10.2176]	0.08	0.21
CHRISTMAS	1.3550	[0.4612;	3.9811]	0.38	0.90
SENIORS	0.8518	[0.6789;	1.0686]	8.57	7.96
ENECA	0.9370	[0.3191;	2.7511]	0.38	0.90
Number of studies combined: k=32					
	OR	95%-CI	z	p.value	
Fixed effect model	0.6984	[0.6535;	0.7464]	-10.5931	< 0.0001
Random effects model	0.6808	[0.6124;	0.7568]	-7.1171	< 0.0001
Quantifying heterogeneity:					
tau^2 = 0.0233; H = 1.26 [1.02; 1.56]; I^2 = 37.1% [3.5%; 59.1%]					
Test of heterogeneity:					
	Q	d.f.	p.value		
	49.31	31	0.0196		
Details on meta-analytical method:					
- Inverse variance method					
- DerSimonian-Laird estimator for tau^2					
- Continuity correction of 0.5 in studies with zero cell frequencies					
> print(ORiv\$TE.random,method="inverse",sm="OR")					
[1] -0.3845289					
> print(ORiv\$seTE.random,method="inverse",sm="OR")					
[1] 0.05402876					
> #Metode Peto					
> ORpeto<-					
metabin(aj,n1j,cj,n2j,data=p,sm="OR",method="peto",studlab=paste(Peneliti					
an))					
> ORpeto					
	OR	95%-CI	%W(fixed)	%W(random)	
Hjalmarson et al.	0.6271	[0.4191;	0.9384]	2.66	4.54
Norwegian	0.6034	[0.4624;	0.7874]	6.09	6.89
Hansteen V. et al.	0.6580	[0.3883;	1.1151]	1.55	3.17
Engleimer et al.	0.8814	[0.0751;	10.3402]	0.07	0.20
BHAT	0.7049	[0.5964;	0.8332]	15.44	9.09
Wisnibaugh et al.	8.8624	[0.1735;	452.7899]	0.03	0.08
MDC	1.0758	[0.5745;	2.0146]	1.10	2.44
Bristow et al	0.6076	[0.0912;	4.0466]	0.12	0.33
CIBIS	0.7537	[0.5069;	1.1205]	2.74	4.63
Fisher et al.	0.2265	[0.0419;	1.2262]	0.15	0.41
Krum et al.	0.6946	[0.0986;	4.8929]	0.11	0.31
Olsen et al.	5.2945	[0.0969;	289.2891]	0.03	0.08
MOCHA	0.1991	[0.0772;	0.5133]	0.48	1.21
Colucci et al	0.2176	[0.0462;	1.0256]	0.18	0.49
Packer et al.	0.3668	[0.2067;	0.6508]	1.31	2.80
PRECISE	0.5865	[0.2200;	1.5631]	0.45	1.14
Lopressor	0.9231	[0.6808;	1.2518]	4.65	6.13
ANZ	0.7503	[0.4068;	1.3839]	1.15	2.53

Uhlir et al.	4.2700	[0.0619; 294.4975]	0.02	0.07
Cohn et al.	0.2871	[0.0431; 1.9121]	0.12	0.33
CIBIS II	0.6410	[0.5164; 0.7958]	9.22	7.97
Merit-HF	0.6497	[0.5234; 0.8063]	9.24	7.98
CELICARD	0.4991	[0.0974; 2.5573]	0.16	0.44
RESOLVD	0.4616	[0.2059; 1.0346]	0.66	1.61
Sturm et al.	0.5650	[0.1771; 1.8023]	0.32	0.84
CAPRICORN	0.7462	[0.5765; 0.9659]	6.48	7.06
BEST	0.8786	[0.7473; 1.0329]	16.48	9.22
COPERNICUS	0.4850	[0.3928; 0.5987]	9.72	8.10
de milliano et al.	1.0250	[0.1066; 9.8564]	0.08	0.23
CHRISTMAS	1.3512	[0.4655; 3.9227]	0.38	0.98
SENIORS	0.8520	[0.6794; 1.0684]	8.42	7.75
ENECA	0.9372	[0.3197; 2.7473]	0.37	0.96

Number of studies combined: k=32

	OR	95%-CI	z	p.value
Fixed effect model	0.6982	[0.6538; 0.7456]	-10.7204	< 0.0001
Random effects model	0.6795	[0.6085; 0.7588]	-6.8621	< 0.0001

Quantifying heterogeneity:

$\tau^2 = 0.0276$; $H = 1.31$ [1.06; 1.62]; $I^2 = 41.7\%$ [11.1%; 61.8%]

Test of heterogeneity:

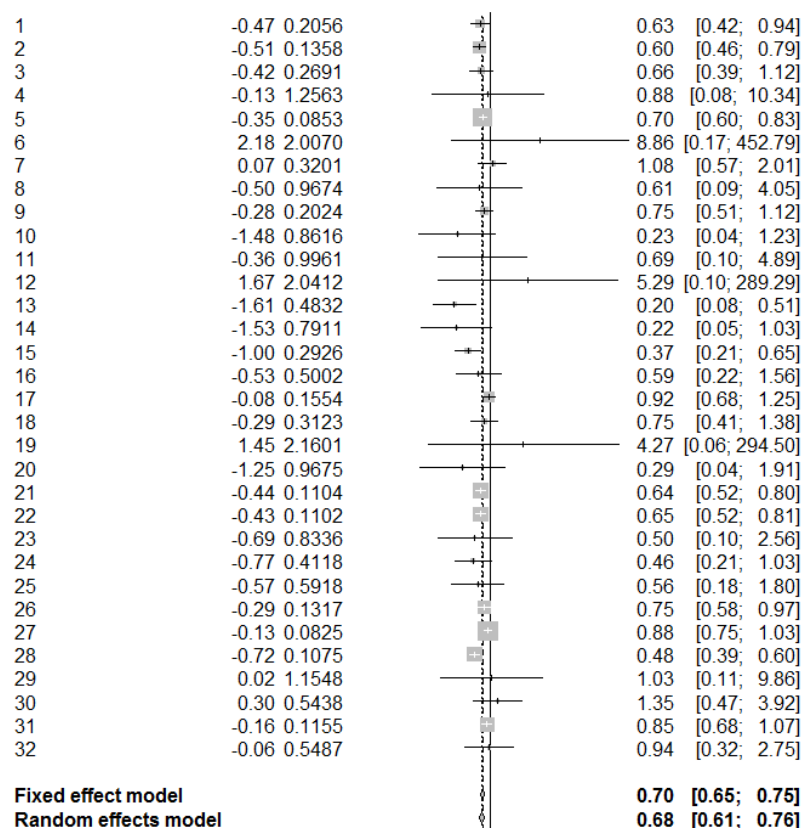
Q	d.f.	p.value
53.18	31	0.0079

Details on meta-analytical method:

```

- Peto method
- DerSimonian-Laird estimator for tau^2
> print(ORpeto$TE.random,method="peto",sm="OR")
[1] -0.3863921
> print(ORpeto$sseTE.random,method="peto",sm="OR")
[1] 0.05630802
> forest(metagen(ORpeto$TE,ORpeto$sseTE,sm="OR"))

```



Lampiran 5

Output R untuk Analisis Variabel Moderator Lama *Follow Up*

```
> #Follow Up < 12 bulan
> FU12min<-data.frame(FU12min)
> FU12min
```

	Penelitian	Tahun	aj	bj	cj	dj	n1j	n2j
1	Wisnibaugh et al.	1993	1	10	0	13	11	13
2	Bristow et al.	1994	4	101	2	32	105	34
3	Fisher et al.	1994	1	24	5	20	25	25
4	Krum et al.	1995	3	30	2	14	33	16
5	Olsen et al.	1995	1	35	0	24	36	24
6	MOCHA	1996	12	249	13	71	261	84
7	Packer et al	1996	22	674	31	367	696	398
8	PRECISE	1996	6	127	11	134	133	145
9	Uhlir et al.	1997	1	61	0	28	62	28
10	Cohn et al.	1997	2	68	3	32	70	35
11	RESOLVD	2000	8	206	17	195	214	212
12	De Milliano et al.	2002	4	39	1	10	43	11
13	CHRISTMAS	2003	8	185	6	188	193	194

```
> #Metode Inverse Variance
> ORiv<-
metabin(aj,n1j,cj,n2j,data=FU12min,sm="OR",method="inverse",studlab=paste
(Penelitian))
> ORiv
```

	OR	95%-CI	%W(fixed)	%W(random)
Wisnibaugh et al.	3.8571 [0.1422;	104.6454]	0.98	0.98
Bristow et al.	0.6337 [0.1109;	3.6222]	3.51	3.51
Fisher et al.	0.1667 [0.0180;	1.5462]	2.15	2.15
Krum et al.	0.7000 [0.1049;	4.6723]	2.96	2.96
Olsen et al.	2.0704 [0.0809;	52.9578]	1.02	1.02
MOCHA	0.2632 [0.1150;	0.6023]	15.57	15.57
Packer et al	0.3864 [0.2205;	0.6772]	33.91	33.91
PRECISE	0.5755 [0.2067;	1.6023]	10.18	10.18
Uhlir et al.	1.3902 [0.0549;	35.1897]	1.02	1.02
Cohn et al.	0.3137 [0.0499;	1.9712]	3.16	3.16
RESOLVD	0.4455 [0.1880;	1.0557]	14.33	14.33
De Milliano et al.	1.0256 [0.1030;	10.2176]	2.02	2.02
CHRISTMAS	1.3550 [0.4612;	3.9811]	9.19	9.19

```
Number of studies combined: k=13
```

	OR	95%-CI	z	p.value
Fixed effect model	0.4715 [0.3401;	0.6537]	-4.5106	< 0.0001
Random effects model	0.4715 [0.3401;	0.6537]	-4.5106	< 0.0001

```
Quantifying heterogeneity:
tau^2 = 0; H = 1 [1; 1.44]; I^2 = 0% [0%; 51.6%]
Test of heterogeneity:
  Q d.f.  p.value
10.77  12    0.5491

Details on meta-analytical method:
- Inverse variance method
- DerSimonian-Laird estimator for tau^2
- Continuity correction of 0.5 in studies with zero cell frequencies
> #Metode Peto
> ORpeto<-
metabin(aj,n1j,cj,n2j,data=FU12min,sm="OR",method="peto",studlab=paste(Pe
nelitian))
> ORpeto
```

	OR	95%-CI	%W(fixed)	%W(random)
Wisenbaugh et al.	8.8624 [0.1735; 452.7899]		0.71	0.97
Bristow et al.	0.6076 [0.0912; 4.0466]		3.04	3.95
Fisher et al.	0.2265 [0.0419; 1.2262]		3.83	4.89
Krum et al.	0.6946 [0.0986; 4.8929]		2.86	3.74
Olsen et al.	5.2945 [0.0969; 289.2891]		0.68	0.94
MOCHA	0.1991 [0.0772; 0.5133]		12.17	13.03
Packer et al	0.3668 [0.2067; 0.6508]		33.20	25.23
PRECISE	0.5865 [0.2200; 1.5631]		11.36	12.35
Uhlir et al.	4.2700 [0.0619; 294.4975]		0.61	0.84
Cohn et al.	0.2871 [0.0431; 1.9121]		3.04	3.95
RESOLVD	0.4616 [0.2059; 1.0346]		16.76	16.47
De Milliano et al.	1.0250 [0.1066; 9.8564]		2.13	2.83
CHRISTMAS	1.3512 [0.4655; 3.9227]		9.61	10.82

Number of studies combined: k=13

	OR	95%-CI	z	p.value
Fixed effect model	0.4607 [0.3311; 0.6411]		-4.5967	< 0.0001
Random effects model	0.4822 [0.3262; 0.7130]		-3.6552	0.0003

Quantifying heterogeneity:
tau^2 = 0.0722; H = 1.08 [1; 1.47]; I^2 = 14.8% [0%; 53.9%]

Test of heterogeneity:
Q d.f. p.value
14.08 12 0.2954

Details on meta-analytical method:
- Peto method
- DerSimonian-Laird estimator for tau^2

```
> #Follow Up >= 12 bulan
> FU12plus<-data.frame(FU12plus)
> FU12plus
```

	Penelitian Tahun	aj	bj	cj	dj	n1j	n2j
1	Hjalmarson et al.	1981	40	658	62	635	698
2	Norwegian	1981	98	847	152	787	945
3	Hansteen V. et al.	1982	25	253	37	245	278
4	Engleimeir et al.	1985	1	8	2	14	9
5	BHAT	1986	284	1632	381	1540	1916
6	Lopressor	1987	86	1109	93	1107	1195
7	MDC	1993	23	171	21	168	194
8	CIBIS	1994	53	267	67	254	320
9	Colucci et al	1996	2	230	5	129	232
10	ANZ	1997	20	187	26	182	207
11	CIBIS II	1999	156	1171	228	1092	1327
12	Merit-HF	1999	145	1845	217	1784	1990
13	CELICARD	2000	2	60	4	58	62
14	Sturm et al.	2000	5	46	8	41	51
15	CAPRICORN	2001	116	859	151	833	975
16	BEST	2001	411	943	449	905	1354
17	COPERNICUS	2002	152	1004	273	860	1156
18	SENIORS	2005	169	898	192	869	1067
19	ENECA	2005	7	127	7	119	134

```
> #Metode Inverse Variance
> ORiv2<-
metabin(aj,n1j,cj,n2j,data=FU12plus,sm="OR",method="inverse",studlab=paste(Penelitian))
> ORiv2
```

	OR	95%-CI	%W(fixed)	%W(random)
Hjalmarson et al.	0.6226 [0.4123; 0.9402]		2.71	4.59

Norwegian	0.5991	[0.4565; 0.7862]	6.23	7.53
Hansteen V. et al.	0.6543	[0.3825; 1.1194]	1.60	3.10
Engleimeir et al.	0.8750	[0.0681; 11.2376]	0.07	0.17
BHAT	0.7034	[0.5942; 0.8326]	16.17	10.81
Lopressor	0.9231	[0.6805; 1.2520]	4.95	6.68
MDC	1.0760	[0.5738; 2.0177]	1.16	2.39
CIBIS	0.7525	[0.5049; 1.1217]	2.89	4.79
Colucci et al	0.2243	[0.0429; 1.1728]	0.17	0.40
ANZ	0.7487	[0.4037; 1.3884]	1.21	2.47
CIBIS II	0.6381	[0.5122; 0.7948]	9.53	9.08
Merit-HF	0.6461	[0.5185; 0.8052]	9.50	9.07
CELICARD	0.4833	[0.0852; 2.7409]	0.15	0.37
Sturm et al.	0.5571	[0.1688; 1.8385]	0.32	0.75
CAPRICORN	0.7450	[0.5744; 0.9662]	6.80	7.86
BEST	0.8785	[0.7472; 1.0329]	17.55	11.04
COPERNICUS	0.4769	[0.3834; 0.5932]	9.66	9.13
SENIORS	0.8518	[0.6789; 1.0686]	8.94	8.86
ENECA	0.9370	[0.3191; 2.7511]	0.40	0.91

Number of studies combined: k=19

	OR	95%-CI	z	p.value
Fixed effect model	0.7103	[0.6638; 0.7602]	-9.8824	< 0.0001
Random effects model	0.7051	[0.6341; 0.7841]	-6.4490	< 0.0001

Quantifying heterogeneity:
tau^2 = 0.0198; H = 1.35 [1.03; 1.77]; I^2 = 45% [5.8%; 67.9%]

Test of heterogeneity:
Q d.f. p.value
32.75 18 0.0179

Details on meta-analytical method:
- Inverse variance method
- DerSimonian-Laird estimator for tau^2
> #Metode Peto
> ORpeto2<-
metabin(aj,n1j,cj,n2j,data=FU12plus,sm="OR",method="peto",studlab=paste(P
enelitian))
> ORpeto2

	OR	95%-CI	%W(fixed)	%W(random)
Hjalmarson et al.	0.6271	[0.4191; 0.9384]	2.77	4.65
Norwegian	0.6034	[0.4624; 0.7874]	6.34	7.59
Hansteen V. et al.	0.6580	[0.3883; 1.1151]	1.61	3.12
Engleimeir et al.	0.8814	[0.0751; 10.3402]	0.07	0.18
BHAT	0.7049	[0.5964; 0.8332]	16.07	10.77
Lopressor	0.9231	[0.6808; 1.2518]	4.84	6.59
MDC	1.0758	[0.5745; 2.0146]	1.14	2.35
CIBIS	0.7537	[0.5069; 1.1205]	2.86	4.75
Colucci et al	0.2176	[0.0462; 1.0256]	0.19	0.44
ANZ	0.7503	[0.4068; 1.3839]	1.20	2.45
CIBIS II	0.6410	[0.5164; 0.7958]	9.60	9.10
Merit-HF	0.6497	[0.5234; 0.8063]	9.62	9.10
CELICARD	0.4991	[0.0974; 2.5573]	0.17	0.40
Sturm et al.	0.5650	[0.1771; 1.8023]	0.33	0.77
CAPRICORN	0.7462	[0.5765; 0.9659]	6.74	7.81
BEST	0.8786	[0.7473; 1.0329]	17.16	10.97
COPERNICUS	0.4850	[0.3928; 0.5987]	10.12	9.28
SENIORS	0.8520	[0.6794; 1.0684]	8.77	8.77
ENECA	0.9372	[0.3197; 2.7473]	0.39	0.89

Number of studies combined: k=19

	OR	95%-CI	z	p.value
Fixed effect model	0.7102	[0.6642; 0.7595]	-10.0063	< 0.0001
Random effects model	0.7064	[0.6361; 0.7845]	-6.4961	< 0.0001

Quantifying heterogeneity:
 $\tau^2 = 0.0193$; $H = 1.35$ [1.03; 1.77]; $I^2 = 45.1\%$ [5.9%; 68%]

Test of heterogeneity:

Q	d.f.	p.value
32.77	18	0.0178

Details on meta-analytical method:

- Peto method
- DerSimonian-Laird estimator for τ^2

Lampiran 6

Output R untuk Analisis Variabel Moderator Umur

```
> #Umur < 59 tahun
> U59min<-data.frame(U59min)
> U59min
```

	Penelitian	Tahun	aj	bj	cj	dj	n1j	n2j
1	Hjalmarson et al.	1981	40	658	62	635	698	697
2	Hansteen V. et al.	1982	25	253	37	245	278	282
3	Engleimeir et al.	1985	1	8	2	14	9	16
4	BHAT	1986	284	1632	381	1540	1916	1921
5	Wisnibaugh et al.	1993	1	10	0	13	11	13
6	MDC	1993	23	171	21	168	194	189
7	Bristow et al	1994	4	101	2	32	105	34
8	Krum et al.	1995	3	30	2	14	33	16
9	Olsen et al	1995	1	35	0	24	36	24
10	Colucci et al	1996	2	230	5	129	232	134
11	Packer et al.	1996	22	674	31	367	696	398
12	Lopressor	1987	86	1109	93	1107	1195	1200
13	Uhlir et al.	1997	1	61	0	28	62	28
14	CELICARD	2000	2	60	4	58	62	62

```
> #Metode Inverse Variance
> ORiv<-
metabin(aj,n1j,cj,n2j,data=U59min,sm="OR",method="inverse",studlab=paste(
Penelitian))
> ORiv
```

	OR	95%-CI	%W(fixed)	%W(random)
Hjalmarson et al.	0.6226 [0.4123;	0.9402]	9.39	10.16
Hansteen V. et al.	0.6543 [0.3825;	1.1194]	5.53	6.06
Engleimeir et al.	0.8750 [0.0681;	11.2376]	0.24	0.27
BHAT	0.7034 [0.5942;	0.8326]	56.04	52.55
Wisnibaugh et al.	3.8571 [0.1422;	104.6454]	0.15	0.16
MDC	1.0760 [0.5738;	2.0177]	4.03	4.45
Bristow et al	0.6337 [0.1109;	3.6222]	0.52	0.59
Krum et al.	0.7000 [0.1049;	4.6723]	0.44	0.49
Olsen et al	2.0704 [0.0809;	52.9578]	0.15	0.17
Colucci et al	0.2243 [0.0429;	1.1728]	0.58	0.65
Packer et al.	0.3864 [0.2205;	0.6772]	5.07	5.57
Lopressor	0.9231 [0.6805;	1.2520]	17.16	18.12
Uhlir et al.	1.3902 [0.0549;	35.1897]	0.15	0.17
CELICARD	0.4833 [0.0852;	2.7409]	0.53	0.59

```
Number of studies combined: k=14
```

	OR	95%-CI	z	p.value
Fixed effect model	0.7136 [0.6290;	0.8097]	-5.236	< 0.0001
Random effects model	0.7134 [0.6242;	0.8153]	-4.959	< 0.0001

```
Quantifying heterogeneity:
tau^2 = 0.0014; H = 1.01 [1; 1.5]; I^2 = 1.7% [0%; 55.8%]
```

```
Test of heterogeneity:
      Q d.f.  p.value
13.22  13    0.4311
```

```
Details on meta-analytical method:
- Inverse variance method
- DerSimonian-Laird estimator for tau^2
- Continuity correction of 0.5 in studies with zero cell frequencies
> #Metode Peto
> ORpeto<-
metabin(aj,n1j,cj,n2j,data=U59min,sm="OR",method="peto",studlab=paste(Penelitian))
```



```

elitian))
> ORpeto
              OR              95%-CI  %W(fixed)  %W(random)
Hjalmarson et al. 0.6271 [0.4191; 0.9384]      9.68      14.39
Hansteen V. et al. 0.6580 [0.3883; 1.1151]      5.65      9.59
Engleimeir et al. 0.8814 [0.0751; 10.3402]      0.26      0.54
BHAT              0.7049 [0.5964; 0.8332]     56.28     34.38
Wisnibaugh et al. 8.8624 [0.1735; 452.7899]      0.10      0.21
MDC              1.0758 [0.5745; 2.0146]      4.00      7.20
Bristow et al    0.6076 [0.0912; 4.0466]      0.44      0.91
Krum et al.      0.6946 [0.0986; 4.8929]      0.41      0.86
Olsen et al      5.2945 [0.0969; 289.2891]      0.10      0.21
Colucci et al    0.2176 [0.0462; 1.0256]      0.65      1.35
Packer et al.    0.3668 [0.2067; 0.6508]      4.78      8.37
Lopressor        0.9231 [0.6808; 1.2518]     16.96     20.60
Uhlir et al.     4.2700 [0.0619; 294.4975]      0.09      0.18
CELICARD         0.4991 [0.0974; 2.5573]      0.59      1.22

Number of studies combined: k=14

              OR              95%-CI      z  p.value
Fixed effect model 0.7138 [0.6296; 0.8091] -5.2702 < 0.0001
Random effects model 0.7053 [0.5877; 0.8464] -3.7513 0.0002

Quantifying heterogeneity:
tau^2 = 0.0179; H = 1.1 [1; 1.5]; I^2 = 17.7% [0%; 55.5%]

Test of heterogeneity:
      Q d.f. p.value
15.79 13 0.2605

Details on meta-analytical method:
- Peto method
- DerSimonian-Laird estimator for tau^2

> #umur >= 59 tahun
> U59plus<-data.frame(U59plus)
> U59plus
      Penelitian Tahun  aj  bj  cj  dj  nlj  n2j
1      Norwegian 1981  98  847 152  787  945  939
2      CIBIS     1994  53  267  67  254  320  321
3      Fisher et al. 1994  1  24  5  20  25  25
4      MOCHA     1996  12  249  13  71  261  84
5      PRECISE   1996  6  127  11  134  133  145
6      ANZ       1997  20  187  26  182  207  208
7      Cohn et al. 1997  2  68  3  32  70  35
8      CIBIS II  1999 156 1171 228 1092 1327 1320
9      Merit-HF  1999 145 1845 217 1784 1990 2001
10     RESOLVD   2000  8  206  17  195  214  212
11     Sturm et al. 2000  5  46  8  41  51  49
12     CAPRICORN 2001 116 859 151 833 975 984
13     BEST      2001 411 943 449 905 1354 1354
14     COPERNICUS 2002 152 1004 273 860 1156 1133
15 De Milliano et al. 2002  4  39  1  10  43  11
16     CHRISTMAS 2003  8  185  6  188  193  194
17     SENIORS   2005 169 898 192 869 1067 1061
18     ENECA     2005  7  127  7  119  134  126
> #Metode Inverse Variance
> ORiv2<-
metabin(aj,nlj,cj,n2j,data=U59plus,sm="OR",method="inverse",studlab=paste
(Penelitian))
> ORiv2

```

	OR	95%-CI	%W(fixed)	%W(random)
Norwegian	0.5991	[0.4565; 0.7862]	8.25	9.76
CIBIS	0.7525	[0.5049; 1.1217]	3.83	6.91
Fisher et al.	0.1667	[0.0180; 1.5462]	0.12	0.40
MOCHA	0.2632	[0.1150; 0.6023]	0.89	2.47
PRECISE	0.5755	[0.2067; 1.6023]	0.58	1.71
ANZ	0.7487	[0.4037; 1.3884]	1.60	3.93
Cohn et al.	0.3137	[0.0499; 1.9712]	0.18	0.58
CIBIS II	0.6381	[0.5122; 0.7948]	12.63	11.14
Merit-HF	0.6461	[0.5185; 0.8052]	12.59	11.13
RESOLVD	0.4455	[0.1880; 1.0557]	0.82	2.30
Sturm et al.	0.5571	[0.1688; 1.8385]	0.43	1.30
CAPRICORN	0.7450	[0.5744; 0.9662]	9.01	10.07
BEST	0.8785	[0.7472; 1.0329]	23.25	12.68
COPERNICUS	0.4769	[0.3834; 0.5932]	12.80	11.18
De Milliano et al.	1.0256	[0.1030; 10.2176]	0.12	0.37
CHRISTMAS	1.3550	[0.4612; 3.9811]	0.52	1.56
SENIORS	0.8518	[0.6789; 1.0686]	11.85	10.95
ENECA	0.9370	[0.3191; 2.7511]	0.53	1.56

Number of studies combined: k=18

	OR	95%-CI	z	p.value
Fixed effect model	0.6927	[0.6406; 0.7489]	-9.2170	< 0.0001
Random effects model	0.6672	[0.5787; 0.7691]	-5.5788	< 0.0001

Quantifying heterogeneity:
tau^2 = 0.0347; H = 1.45 [1.11; 1.9]; I^2 = 52.7% [19.1%; 72.3%]

Test of heterogeneity:
Q d.f. p.value
35.94 17 0.0047

Details on meta-analytical method:
- Inverse variance method
- DerSimonian-Laird estimator for tau^2
> #Metode Peto
> ORpeto2<-
metabin(aj,nlj,cj,n2j,data=U59plus,sm="OR",method="peto",studlab=paste(Pe
nelitian))
> ORpeto2

	OR	95%-CI	%W(fixed)	%W(random)
Norwegian	0.6034	[0.4624; 0.7874]	8.39	9.80
CIBIS	0.7537	[0.5069; 1.1205]	3.78	6.93
Fisher et al.	0.2265	[0.0419; 1.2262]	0.21	0.69
MOCHA	0.1991	[0.0772; 0.5133]	0.66	1.98
PRECISE	0.5865	[0.2200; 1.5631]	0.62	1.87
ANZ	0.7503	[0.4068; 1.3839]	1.59	4.00
Cohn et al.	0.2871	[0.0431; 1.9121]	0.17	0.55
CIBIS II	0.6410	[0.5164; 0.7958]	12.71	11.07
Merit-HF	0.6497	[0.5234; 0.8063]	12.74	11.08
RESOLVD	0.4616	[0.2059; 1.0346]	0.91	2.60
Sturm et al.	0.5650	[0.1771; 1.8023]	0.44	1.38
CAPRICORN	0.7462	[0.5765; 0.9659]	8.93	10.00
BEST	0.8786	[0.7473; 1.0329]	22.71	12.45
COPERNICUS	0.4850	[0.3928; 0.5987]	13.39	11.21
De Milliano et al.	1.0250	[0.1066; 9.8564]	0.12	0.39
CHRISTMAS	1.3512	[0.4655; 3.9227]	0.52	1.61
SENIORS	0.8520	[0.6794; 1.0684]	11.60	10.81
ENECA	0.9372	[0.3197; 2.7473]	0.51	1.58

Number of studies combined: k=18

	OR	95%-CI	z	p.value
Fixed effect model	0.6924	[0.6410; 0.7479]	-9.3442	< 0.0001
Random effects model	0.6673	[0.5783; 0.7701]	-5.5345	< 0.0001

Quantifying heterogeneity:
 $\tau^2 = 0.0361$; $H = 1.48$ [1.13; 1.93]; $I^2 = 54.3\%$ [22.2%; 73.2%]

Test of heterogeneity:

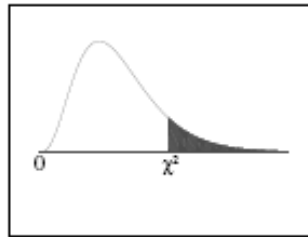
Q	d.f.	p.value
37.23	17	0.0031

Details on meta-analytical method:

- Peto method
- DerSimonian-Laird estimator for τ^2

Lampiran 7

Tabel Distribusi *Chi-Squared*



The shaded area is equal to α for $\chi^2 = \chi^2_{\alpha}$.

<i>df</i>	$\chi^2_{.995}$	$\chi^2_{.990}$	$\chi^2_{.975}$	$\chi^2_{.950}$	$\chi^2_{.900}$	$\chi^2_{.800}$	$\chi^2_{.600}$	$\chi^2_{.500}$	$\chi^2_{.400}$	$\chi^2_{.300}$
1	0.000	0.000	0.001	0.004	0.016	2.706	3.841	5.024	6.635	7.879
2	0.010	0.020	0.051	0.103	0.211	4.605	5.991	7.378	9.210	10.597
3	0.072	0.115	0.216	0.352	0.584	6.251	7.815	9.348	11.345	12.838
4	0.207	0.297	0.484	0.711	1.064	7.779	9.488	11.143	13.277	14.860
5	0.412	0.554	0.831	1.145	1.610	9.236	11.070	12.833	15.086	16.750
6	0.676	0.872	1.237	1.635	2.204	10.645	12.592	14.449	16.812	18.548
7	0.989	1.239	1.690	2.167	2.833	12.017	14.067	16.013	18.475	20.278
8	1.344	1.646	2.180	2.733	3.490	13.362	15.507	17.535	20.090	21.955
9	1.735	2.088	2.700	3.325	4.168	14.684	16.919	19.023	21.666	23.589
10	2.156	2.558	3.247	3.940	4.865	15.987	18.307	20.483	23.209	25.188
11	2.603	3.053	3.816	4.575	5.578	17.275	19.675	21.920	24.725	26.757
12	3.074	3.571	4.404	5.226	6.304	18.549	21.026	23.337	26.217	28.300
13	3.565	4.107	5.009	5.892	7.042	19.812	22.362	24.736	27.688	29.819
14	4.075	4.660	5.629	6.571	7.790	21.064	23.685	26.119	29.141	31.319
15	4.601	5.229	6.262	7.261	8.547	22.307	24.996	27.488	30.578	32.801
16	5.142	5.812	6.908	7.962	9.312	23.542	26.296	28.845	32.000	34.267
17	5.697	6.408	7.564	8.672	10.085	24.769	27.587	30.191	33.409	35.718
18	6.265	7.015	8.231	9.390	10.865	25.989	28.869	31.526	34.805	37.156
19	6.844	7.633	8.907	10.117	11.651	27.204	30.144	32.852	36.191	38.582
20	7.434	8.260	9.591	10.851	12.443	28.412	31.410	34.170	37.566	39.997
21	8.034	8.897	10.283	11.591	13.240	29.615	32.671	35.479	38.932	41.401
22	8.643	9.542	10.982	12.338	14.041	30.813	33.924	36.781	40.289	42.796
23	9.260	10.196	11.689	13.091	14.848	32.007	35.172	38.076	41.638	44.181
24	9.886	10.856	12.401	13.848	15.659	33.196	36.415	39.364	42.980	45.559
25	10.520	11.524	13.120	14.611	16.473	34.382	37.652	40.646	44.314	46.928
26	11.160	12.198	13.844	15.379	17.292	35.563	38.885	41.923	45.642	48.290
27	11.808	12.879	14.573	16.151	18.114	36.741	40.113	43.195	46.963	49.645
28	12.461	13.565	15.308	16.928	18.939	37.916	41.337	44.461	48.278	50.993
29	13.121	14.256	16.047	17.708	19.768	39.087	42.557	45.722	49.588	52.336
30	13.787	14.953	16.791	18.493	20.599	40.256	43.773	46.979	50.892	53.672
40	20.707	22.164	24.433	26.509	29.051	51.805	55.758	59.342	63.691	66.766
50	27.991	29.707	32.357	34.764	37.689	63.167	67.505	71.420	76.154	79.490
60	35.534	37.485	40.482	43.188	46.459	74.397	79.082	83.298	88.379	91.952
70	43.275	45.442	48.758	51.739	55.329	85.527	90.531	95.023	100.425	104.215
80	51.172	53.540	57.153	60.391	64.278	96.578	101.879	106.629	112.329	116.321
90	59.196	61.754	65.647	69.126	73.291	107.565	113.145	118.136	124.116	128.299
100	67.328	70.065	74.222	77.929	82.358	118.498	124.342	129.561	135.807	140.169